

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 274

**A PROPOS DU DEVENIR,
DANS L'ORGANISME,
DES IMMUNOGLOBULINES INJECTÉES
PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude JACQUEMOND née BASSET

le 4 Février 1946

au CHAMBON-FEUGEROLLES (Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N°

**A PROPOS DU DEVENIR,
DANS L'ORGANISME,
DES IMMUNOGLOBULINES INJECTÉES
PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude JACQUEMOND née BASSET

le 4 Février 1946

au CHAMBON-FEUGEROLLES (Loire)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur L. REVOL
- Assesseurs : Monsieur le Professeur GILLY
Monsieur le Professeur VIALA
Monsieur le Professeur FREYCON
Monsieur le Professeur Agrégé BRIZARD

A MON MARI,

A MES PARENTS,

avec toute mon affection et ma reconnaissance
pour ce qu'ils m'ont appris et donné.

A MA BELLE-MERE,

avec toute mon affection.

A MES SOEURS, BELLES-SOEURS et BEAUX-FRERES,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL

Nous lui sommes très reconnaissante de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLY

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

Nous avons apprécié la qualité de son enseignement en pédiatrie.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIALA

Nous lui sommes très reconnaissante de l'accueil qu'il nous a réservé.

Il nous a fait l'honneur d'être notre juge, qu'il nous permette de lui exprimer nos vifs remerciements.

A NOTRE MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR FREYCON

Il nous a accueillie dans son service depuis cinq ans.

Nous avons toujours apprécié la rigueur et la qualité de son enseignement.

Nous n'oublierons jamais l'exemple qu'il nous a donné.

Il nous fait l'honneur d'être notre juge. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde admiration et l'assurance de notre attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BRIZARD

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous le remercions de ses précieux conseils et de l'accueil qu'il nous a toujours réservé.

Il accepte de nous juger, qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A MADAME VINDIMIAN

Ingénieur C.N.A.M. mention Chimie Nucléaire

Sans elle, ce travail n'aurait pu être réalisé. Elle a largement contribué à son élaboration avec enthousiasme et patience, et nous a fait bénéficier de sa compétence.

Qu'elle trouve ici l'expression de nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEPETIT

Nous lui sommes reconnaissante de l'aide qu'il nous a apportée et nous l'en remercions sincèrement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIBAUD

Il a accepté de nous aider dans ce travail, qu'il nous soit permis de le remercier.

A MADAME LE DOCTEUR DORCHE

Nous lui sommes reconnaissante de l'aide précieuse qu'elle nous a apportée.

Nous avons eu beaucoup de plaisir à travailler durant une année dans son service.

Nous lui exprimons tous nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GANNAT

Il nous a fait connaître le Centre de Transfusion Sanguine de Saint-Etienne et a toujours su se rendre disponible pour faciliter notre travail.

Nous lui disons un très profond merci, et lui exprimons notre sincère amitié.

- INTRODUCTION -

I - HISTORIQUE

L'histoire des gamma-globulines, ou mieux des immunoglobulines, débute en 1937 avec leur découverte comme constituant des protéines sériques par TISELIUS (87). Puis ce fut leur extraction par COHN et son équipe (18') en 1949. Avec SVEDBERG et PEDERSEN (86), on s'apercevait alors qu'il n'y avait pas qu'une immunoglobuline, mais plusieurs fractions. Et c'est par la méthode d'immuno-électrophorèse que GRABAR et WILLIAMS (30) différenciaient les trois premières sortes d'immunoglobulines appelées :

- immunoglobuline A, ou IgA,
- immunoglobuline M, ou IgM,
- immunoglobuline G, ou IgG.

Enfin, en 1965, ROWE et FAHEY (76') décrivaient les immunoglobulines D, ou IgD ; et en 1966, ISHIZAKA (38) décrivait, lui, les immunoglobulines E, ou IgE. Par ailleurs, le métabolisme de ces immunoglobulines a été étudié par différents auteurs (19, 22, 49, 92, 93).

Toutes ces immunoglobulines avaient une caractéristique fonctionnelle essentielle : l'activité anticorps. La découverte de BRUTON (16), en 1952, d'enfants souffrant d'infections répétées d'origine microbienne liées à une agammaglobulinémie (ou déficit global en immunoglobulines), ouvrait l'ère nouvelle de la thérapeutique par les immunoglobulines.

II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

Depuis cette date, les immunoglobulines sont largement utilisées en cas de déficit immunitaire, que celui-ci soit :

- primitif, par exemple :

- . agammaglobulinémie liée au sexe, type BRUTON.
- . hypogammaglobulinémie d'expression commune variable.
- . hypogammaglobulinémie prolongée, transitoire et physiologique du nourrisson.
- . carences dissociées en immunoglobulines, parmi lesquelles on trouve le déficit en IgG du prématuré.

- ou secondaire, par exemple :

. au cours d'effections malignes du système hématopoïétique :

leucémie myéloïde aiguë,
leucémie lymphoïde,
maladie d'Hodgkin.

. lors d'états d'hypercatabolisme, comme la néphrose lipoïdique, ou les entéropathies exsudatives,

. en cas de brûlures.

III - ORIGINE DES IMMUNOGLOBULINES A USAGE THERAPEUTIQUE

Les immunoglobulines actuellement utilisées sont :

- soit extraites du plasma humain à partir de donneurs : ce sont les immunoglobulines plasmatiques.

- soit extraites de placentas recueillis dans des maternités : ce sont les immunoglobulines placentaires.

L'isolement des fractions immunoglobulines, aussi pures que possible, se fait actuellement par la méthode de E.J. COHN (18'), à laquelle différentes variantes ont été rapportées pour aboutir à la méthode actuelle dite 6 + 9 de COHN et ONCLEY.

Ces préparations contiennent habituellement un pourcentage important d'IgG, et un faible pourcentage d'IgA et d'IgM. Nous parlons là des immunoglobulines dites "standard" ou "polyvalentes" utilisées par les cliniciens.

Il existe par ailleurs des immunoglobulines dites spécifiques ou hyperimmunes, c'est-à-dire riches en un anticorps particulier (immunoglobuline hyperimmune contre la coqueluche, contre la variole, contre le tétanos, contre la rubéole, contre les oreillons, ou anti-D);

et des immunoglobulines enrichies en IgA et en IgM (ce sont les IgGAM) (14') qui sont nouvellement utilisées.

Ces deux derniers groupes n'entrent pas dans le cadre de notre étude.

IV - LES VOIES D'INTRODUCTION DES IMMUNOGLOBULINES EN THERAPEUTIQUE

Quelle que soit l'origine des immunoglobulines standard, il existe deux sortes d'immunoglobulines utilisables en pratique, dont la voie d'administration est différente :

1°) Les immunoglobulines injectables par voie intramusculaire : c'est la voie habituellement utilisée, sous précaution de pratiquer

l'injection intramusculaire stricte, c'est-à-dire en s'assurant que l'aiguille n'entre pas dans un petit vaisseau pour éviter certains accidents.

2°) Les immunoglobulines injectables par voie intraveineuse.

Ces deux voies d'introduction des immunoglobulines dans l'organisme présentent chacune divers inconvénients ou avantages :

- En général, les traitements par les immunoglobulines à titre substitutif sont longs. Des injections intramusculaires répétées tous les mois, toutes les trois semaines ou tous les quinze jours, sous un volume souvent important, entraînent un endolorissement local et parfois des réactions d'intolérance (7, 28).

Par ailleurs, les immunoglobulines injectées par voie intramusculaire parviennent dans le sang après un certain délai, et le taux y reste faible ; comme le montrent les travaux de MARTIN DU PAN (58) et de GROSS, GITLIN et JANEWAY (32) élaborés en 1959.

- Par contre, l'utilisation sous forme intraveineuse permet une administration de forte dose d'immunoglobulines, avec un maximum sérique immédiat. Mais, si leur tolérance est meilleure (44, 76, 84), la durée de vie de certaines préparations serait diminuée.

- L'avantage commun de ces immunoglobulines est d'être indéniablement efficaces (24, 25, 26, 27 et 85) ; mais il n'en reste pas moins vrai que la voie intramusculaire est la plus largement utilisée, à des doses diversement appréciées (42, 51, 84, 91) de l'ordre de 150 à 300mg par kg et par mois, ou même 100 à 150 mg/kg/mois.

V - BUT DE NOTRE ETUDE

Devant cet état de fait :

- large utilisation de la voie intramusculaire (I.M.),
- élévation faible ou absente du taux sérique d'immunoglobulines, notée chez des sujets ayant reçu des immunoglobulines à titre thérapeutique,
- efficacité clinique indéniable des immunoglobulines,

il nous a paru intéressant de "suivre" les immunoglobulines injectées par voie I.M. pour étudier leur évolution dans l'organisme.

Différents auteurs ont utilisé la méthode de marquage des protéines par l'iode radioactif pour étudier le métabolisme des immunoglobulines (11, 12, 19, 50, 92, 94) ; la facilité de détection des radio-isotopes permet à la protéine marquée de se comporter comme un traceur : MARTIN DU PAN (58), en 1959, a, pour sa part, marqué avec l'iode 131, des immunoglobulines injectables par voie I.M. D'autres, parmi lesquels ARNAUD et BERTHOUX (6) ont calculé la demi-vie des immunoglobulines purifiées et injectées par voie intraveineuse (I.V.) ;

ou encore récemment G.N. SMITH (80) a pu suivre l'évolution des immunoglobulines anti-D marquées à l'iode 125.

A la lumière de ces travaux, nous avons, à notre tour, "marqué" des immunoglobulines polyvalentes (ou standard) commercialisées par les Centres Français de Transfusion Sanguine (gamma T.S.). Après les avoir injectées par voie intramusculaire, nous avons mesuré au cours des jours suivants :

- la rétention du traceur au point d'injection,
- la fraction d'iode libre éliminée dans les urines,
- la quantité d'immunoglobulines marquées retenues dans le secteur vasculaire.

Nous avons donc essayé d'étudier le devenir dans l'organisme d'une préparation d'immunoglobulines après son injection par voie I.M.

L'étude qui suit ne prétend pas conclure, et ne peut pas conclure en définissant un modèle métabolique. Elle rend compte de quelques constatations concernant un produit qui comporte un important pourcentage d'IgG, mais une faible fraction d'IgA et d'IgM. Nous savons bien que le produit utilisé n'est pas pur, mais l'intérêt de notre étude réside précisément dans le fait que c'est ce produit qui est effectivement utilisé en thérapeutique.

Pour notre étude, nous allons suivre le plan suivant :

Chapitre I : PROTOCOLE D'ETUDE

- I - La méthode à l'iode monochlorure de Mac Farlane
- II - Notre protocole d'étude

Chapitre II : NOS RESULTATS

- I - Présentation globale des résultats
- II - Premiers commentaires des résultats
- III - Précision des résultats

Chapitre III : INTERPRETATION ET COMMENTAIRES DES RESULTATS

- I - Disparition de la radioactivité du point d'injection
- II - L'élimination urinaire
- III - La radioactivité plasmatique
- IV - La radioactivité complémentaire X

Chapitre IV : CONSTATATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Chapitre V : CONCLUSIONS

ANNEXE : méthodes des moindres carrés

- CHAPITRE I -

PROTOCOLE D'ETUDE

Il existe plusieurs méthodes de marquage des protéines :

- Méthode à la chloramine T de HUNTER et Coll. (31),
- Méthode à l'iode monochlorure de MAC FARLANE (53),
- Méthode électrolytique de ROSA (73),
- Méthode enzymatique à la lactoxydase de MORRISON et Coll. (66, 89).

Pour notre part, à l'exemple de nombreux auteurs, nous avons utilisé la technique de Mac-Farlane à l'iode monochlorure (53). Elle peut être utilisée in vivo. C'est donc une méthode qui ne risque pas d'altérer la molécule à étudier. Elle fait l'objet d'un commentaire précis par F.C. BERTHOUX (11) ; voici un résumé de celui-ci :

I - LA METHODE A L'IODE MONOCHLORURE DE MAC-FARLANE

1°) GENERALITES

Cette méthode consiste à fixer sur un groupement électro-négatif de la molécule protéique un atome d'iode à l'état d'oxydation + 1 (37).

Cette fixation se fait sur les groupements tyrosils contenus dans la séquence primaire de la molécule. Il s'agit d'une liaison stable dite spécifique.

Une autre fixation, dite non spécifique, concernant les groupements thiols (SH^-) ou sulfhydrils, ou les groupements histidyls, est encore possible.

Mais, lorsque la protéine est dans une solution à pH 8, c'est-à-dire lorsque la fixation a lieu en milieu alcalin, l'affinité de l'iode est bien supérieure pour les groupements tyrosils que pour les autres.

Cette méthode convient tout particulièrement car elle ne permet l'incorporation que d'un seul atome d'iode radioactif par molécule de protéine, ce qui ne modifierait pas les propriétés physiques et chimiques de la protéine.

2°) POSTULATS DE BASE

La quantité de protéine traceuse injectée doit être négligeable devant le pool de matière froide que l'on veut explorer.

Le comportement du traceur doit être identique à celui de la matière froide.

Il ne doit pas y avoir de réutilisation du marqueur.

Cette dernière condition n'est réalisée que si l'on a préalablement bloqué la captation thyroïdienne d'iode par du lugol ou de l'iodure de potassium (I.K.). En effet, lors de la dégradation in vivo des protéines marquées, l'iode va être libéré dans le plasma sous forme I^- , puis ira dans le secteur extra-vasculaire et sera ensuite éliminé dans les urines, à condition que la thyroïde soit saturée en iode.

3°) REACTIFS UTILISES

. Une protéine purifiée dans une solution borate à pH 8. Il faut pour cette protéine une pureté supérieure à 95 %. Elle est utilisée à une concentration de 10 mg/ml.

. Un tampon borate à pH 8 préparé à partir d'une solution concentrée Merck.

. Une solution d'iode radioactif 125 ou 131 dépourvue d'élément réducteur et d'iode stable, qui diminueraient le rendement de marquage. Ces produits sont délivrés sous forme d'iodure de sodium.

On peut utiliser :

- soit l'iode 125, émetteur de rayons γ et X de faible énergie et de période physique 59,9 jours,
- soit l'iode 131, émetteur de rayons γ et β et de période physique 8,1 jours.

. Une solution stable d'iode monochlorure (ICl) délivrée par Merck.

4°) MARQUAGE PROPREMENT DIT

La protéine à marquer est diluée dans un tampon borate pH 8 pour obtenir une concentration de 10 mg de protéine/ml.

L'iode radioactif 131 ou 125 est également dilué dans le même tampon pour obtenir une concentration de 200 micro-curies/ml ($\mu Ci/ml$).

La solution d'iode monochlorure contient 20 mg d'ICl (masse moléculaire 162,4) dilués dans une solution saturée de ClNa et HCl 0,1 N q.s.p. 100 ml et de pH 1, soit :

$$\frac{20 \times 127}{162,4} = 15,64 \text{ mg d'iode/100 ml.}$$

Le marquage a lieu à + 4° C.

Les tubes sont placés dans un bain de glace en vue du marquage. Chaque tube contient :

- . 1 ml de la solution de protéine à marquer,
- . 0,1 ml de la solution d'iodure de sodium 125 ou 131,
- . 50 µl de la solution d'iode monochlorure ou 7,8 µg d'iode.

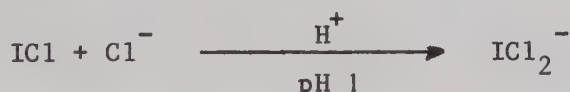
Les tubes sont agités pendant une minute.

a) 1ère étape du marquage

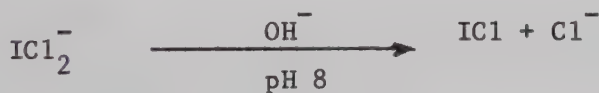
. Libération d'iode radioactif oxydé : $^*\text{I}^+$

. Echange isotopique entre les atomes d'iode stable et les atomes d'iode radioactif.

La solution d'iode monochlorure est en réalité une solution de bichlorure d'iode qui va permettre l'oxydation de l'iode radioactif : $^*\text{I}$ en $^*\text{I}^+$



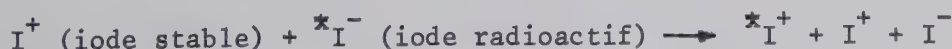
En milieu basique, le bichlorure d'iode s'hydrolyse et libère l'acide hypo-iodieux



qui va être dissocié :



Si on ajoute, à la solution, de l'iodure I^- radioactif ($^*\text{I}^-$), il va se produire un échange isotopique entre l'iode stable et l'iode radioactif :



Ce sont ces atomes d'iode radioactif à l'état d'oxydation $*I^+$ qui vont se lier aux groupements tyrosils de la protéine.

b) 2ème étape : séparation de la protéine marquée et de l'excès d'iode libre :

Au terme de la 1ère étape, tous les atomes d'iode radioactif ne sont pas fixés. Ces atomes d'iode libre radioactif sont éliminés par passage de la solution sur une colonne de 5 cm de résine anionique type Dowex 1 x 10 (50 - 100 Mesh). Cette méthode permet d'éliminer la quasi-totalité d'iode libre radioactif (soit 95 %).

La préparation est ensuite dialysée pendant une nuit à 4° C contre du sérum physiologique, cette dialyse permettant d'éliminer le restant d'iode libre radioactif.

Le calcul du pourcentage d'iode libre restant dans la solution se fait par précipitation des protéines par l'acide phosphotungstique (P.T.A. 10 % 2 N HCl).

Si N_1 est l'activité de la solution avant précipitation des protéines, et N_2 l'activité du surnageant après élimination du précipité, le pourcentage d'iode libre est : $\frac{N_2}{N_1}$.

c) 3ème étape : conditionnement final avant utilisation :

Cette solution de protéines marquées est rendue stérile par passage sur filtre milipore de 0,2 μ et conservée dans des tubes ou seringues stériles à + 4° C. La radioactivité ne dépasse pas 15 à 30 μ Ci.

5°) CONTROLES DES PROTEINES MARQUEES

Ces contrôles servent à vérifier le comportement du traceur (c'est-à-dire de la protéine marquée) sur le plan technique, chimique, immunologique et bactériologique.

a) Contrôle technique

- Mesure du rendement r de marquage : il est calculé en établissant le rapport du taux de comptage de radioactivité A_2 d'un volume V de la solution protéique après dialyse, au taux de comptage A_1 du même volume V de la solution radioactive de départ

$$r = \frac{A_2}{A_1}$$

- Calcul du degré ID d'iodation : il repose sur la connaissance précise, d'une part de la quantité d'iode apportée dans la réaction et utilisable pour l'iodation,

et d'autre part du rendement de marquage.

Pour 20 mg de protéines, nous apportons 50 μ l d'une solution d'iode monochlorure à 0,156 mg d'iode par ml, soit 7,8 μ g d'iode.

$$ID_{\text{théorique}} = \frac{7,8 \times \text{masse mol. de la protéine}}{\text{masse atomique de l'iode 127}}$$

Pour une immunoglobuline, ce rapport est égal à 1.

$$ID_{\text{réel}} = ID_{\text{théorique}} \times r$$

Dans ces conditions, le degré d'iodation réel sera toujours inférieur à un atome d'iode par molécule.

- Mesure de la quantité d'iode libre dans la solution à injecter: il faut exiger qu'elle soit inférieure à 0,5 % de la radioactivité totale de la solution, si l'on veut étudier le métabolisme des protéines de cette solution.

b) Contrôle biochimique

Il y a plusieurs possibilités :

- électrophorèse sur acétate de cellulose,
- électrophorèse en gel d'amidon,
- immuno-électrophorèse.

c) Contrôle immunologique

Il est possible pour certaines protéines cyto-toxiques.

d) Contrôle bactériologique

- Mise en culture de la solution à injecter après passage sur papier filtre millipore à 0,2 μ .

- Contrôle de non pyrogénéicité du produit à injecter à l'homme: injection à un lapin d'une fraction de ce produit et surveillance de la tension et de la température de ce lapin.

II - NOTRE PROTOCOLE D'ETUDE

Pour réaliser notre étude, nous avons donc marqué des immunoglobulines par la méthode de Mac Farlane, et nous les avons injectées par voie I.M. à 5 personnes.

1°) NOS SUJETS

Il s'agit de trois témoins volontaires et de deux malades.

- TEMOIN n° 1 ou T_1 :

- . femme de 44 ans,
- . sans antécédents particuliers,
- . pas d'épisode diarrhéique en cours,
- . aucun épisode infectieux tout au long de l'étude,
- . pas d'atteinte rénale,
- . le taux des immunoglobulines sériques était normal (cf. tableau 0).

- TEMOIN n° 2 ou T_2 :

- . femme de 36 ans,
- . sans antécédents particuliers,
- . pas d'épisode diarrhéique ou infectieux tout au cours de l'étude,
- . pas d'atteinte rénale,
- . le taux des immunoglobulines sériques était normal (cf. tableau 0).

- TEMOIN n° 3 ou T_3 :

- . femme de 32 ans,
- . sans antécédents particuliers,
- . pas d'épisode diarrhéique ou infectieux tout au cours de l'étude,
- . pas d'atteinte rénale,
- . le taux des immunoglobulines sériques était normal (cf. tableau 0).

- SUJET n° 4 ou M_4 :

- . il s'agit d'un garçon de 16 ans et demi.
- . le diagnostic de déficit commun variable avec hypogammaglobulinémie globale, mais partielle, a été établi en janvier 1975 dans le service du Professeur F. FREYCON (C.H.U. de Saint-Etienne).
- . Sur le plan clinique, ce garçon a présenté depuis décembre 1973, des épisodes diarrhéiques récidivant avec stéatorrhée, ainsi qu'une toux chronique.

Mais il est à noter que, tout au long de notre étude, il n'avait pas de diarrhée.

Par ailleurs, il est porteur d'une maladie exostosante expliquant en partie son retard staturo-pondéral, motif de son hospitalisation.

. Sur le plan biologique :

. l'exploration de l'immunité humorale a montré :

- un taux d'anticorps ubiquitaires (antistreptococcique, antistaphylococcique, antipneumococcique) bas mais non nul.
- un taux d'allohémagglutinines naturelles anti-A et anti-B satisfaisant.
- un taux de lymphocytes B circulant normal de 27 %.
- un déficit global, mais modéré, en immunoglobulines, lors de différents dosages pondéraux (cf. tableau 0).

. l'exploration de l'immunité cellulaire a donné des résultats satisfaisants, en particulier au niveau :

- des tests cutanés d'hypersensibilité retardée,
- du test de transformation lymphoblastique à la P.H.A.,
- du taux de lymphocytes T circulant : taux normal de 68 %.

- *SUJET n° 5 ou M₅* :

- . il s'agit d'un homme de 39 ans,
- . sans antécédents particuliers jusqu'en 1971 où apparaît un tableau de rhumatisme infectieux de l'adulte, récidivant en 1974 et 1975.
- . En février 1975, le diagnostic de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est établi dans le service du Professeur RIFFAT (C.H.U. de Saint-Etienne).
- . Sur le plan clinique : au moment de l'injection des immunoglobulines marquées, ce malade présentait une atteinte inflammatoire de plusieurs articulations.
- . Sur le plan biologique : on ne trouve rien de particulier. On ignore le détail du dosage pondéral des différentes immunoglobulines, mais leur taux global est considéré comme normal (voir tableau 0).

Les différents taux d'immunoglobulines de ces cinq sujets, ainsi que leur volume plasmatique, leur volume sanguin total et la radioactivité injectée par voie intramusculaire, font l'objet du tableau 0 ci-après.

	TEMOINS			MALADES	
	T ₁	T ₂	T ₃	M ₄	M ₅
IgG	1591	1620	1080	656	
IgM	252	164	156	44	1500
IgA	198	216	114	31	
VP	2687	2000	2000	2356	2700
VST	4319	3200	3200	4116	4560
Activité injectée	18	29	29	17	23

— TABLEAU 0 —

Le taux des trois sortes d'immunoglobulines est exprimé en mg/100 ml.

Le volume plasmatique VP et le volume sanguin total VST sont exprimés en millilitres.

La radioactivité injectée est exprimée en microcuries.

2°) REALISATION PRATIQUE DE NOTRE MARQUAGE

a) Réactifs utilisés

- *Premier réactif :*

Solution d'immunoglobulines polyvalentes humaines, d'origine plasmatique. Nous avons utilisé la solution commercialisée par les centres français de transfusion sanguine. Mais nous aurions pu tout aussi bien utiliser les Diammaglobulines, immunoglobulines humaines d'origine placentaire commercialisées par les Laboratoires Diamant ; ou alors les gammaglobulines humaines d'origine plasmatique de l'Institut Mérieux.

Formule :

- immunoglobulines polyvalentes humaines	16,50 g
- glycocolle	2,25 g
- mercurothiolate sodique	0,01 g
- eau distillée	q.s.p. 100 ml

Un dosage pondéral des immunoglobulines de la solution que nous avons utilisée a donné les résultats suivants :

IgG :	12500 mg/100 ml
IgM :	21 mg/100 ml
IgA :	344 mg/100 ml.

Nous n'avons donc pas utilisé une solution d'IgG pur, mais une solution dont la fraction d'IgG représentait 97,16 %, la fraction d'IgM 0,16 %, et la fraction d'IgA 2,67 % de l'ensemble des immunoglobulines.

On sait en outre que cette même solution est contaminée par de l'albumine, mais dans une proportion qui ne dépasse pas 5 %.

- *Second réactif :*

Solution d'iode 131 réf. IBS 3, délivrée par le Centre Nucléaire d'AMERSHAM BUCKINGHAMSHIRE, en Angleterre, sous forme d'iodure de sodium dans une solution de soude, pH 8 à 10, et d'activité spécifique 40 milli-curies par ml.

Nous avons choisi l'iode 131 en vue de pratiquer des comptages externes, le but de notre étude étant de suivre les immunoglobulines marquées à partir de leur point d'injection. L'iode 125, de rayonnement trop faible ne traversant pas les tissus, n'aurait pas permis de pratiquer ces comptages.

- *Troisième réactif :*

Tampon borate pH 8.

- *Quatrième réactif :*

Iode monochlorure réf. 9888 Merck.

b) Marquage de la solution d'immunoglobulines

La solution d'immunoglobulines a été diluée de façon à obtenir une concentration de 10 mg/ml dans un tampon borate à pH 8.

La solution d'iode 131 a également été diluée dans le même tampon pour obtenir une concentration de 2 mCi/ml.

La solution d'iode monochlorure contient 20 mg d'ICl (masse mol. 162,4) dans une solution saturée de ClNa et HCl 0,1 N qsp 100 ml, de pH 1.

Le marquage s'effectue avec ces réactifs, selon la technique de Mac-Farlane, exactement de la manière décrite précédemment.

c) Séparation des immunoglobulines marquées

Après passage sur une colonne de 5 cm de résine anionique type Dowex 2 x 10 (50-100 Mesh), 95 % de l'iode libre sont éliminés. Notre préparation a ensuite été dialysée pendant une nuit à 4°C contre du sérum physiologique. Après dialyse, notre solution ne contenait plus que 0,6 % d'iode libre.

d) Contrôles de notre solution d'immunoglobulines

d.1) Contrôle technique

- Notre rendement de marquage r , calculé en établissant le rapport du taux de comptage d'un volume V de la solution d'immunoglobulines après dialyse, au taux de comptage du même volume de la solution radioactive de départ, a été pour nous :

$$r = 36 \%$$

- Calcul du degré d'iodation : puisqu'il s'agit d'immunoglobulines, nous avons déjà vu que le degré d'iodation théorique était de 1. Notre rendement de marquage étant de 36 %, le degré d'iodation réel est de 0,3 molécule d'iode par molécule d'immunoglobulines.

- Notre pourcentage d'iode libre dans la solution à injecter est de 0,6 % après marquage.

d.2) Contrôle biochimique

Des électrophorèses sur acétate de cellulose ont été pratiquées par le Laboratoire du Docteur GIBAUD du C.H.U. de Saint-Etienne :

- L'électrophorèse de la solution d'immunoglobulines avant marquage a montré la présence d'une fraction albumine et d'une fraction immunoglobulines.

- L'électrophorèse de la solution d'immunoglobulines après marquage, diluée à 10 mg/ml, a montré la persistance de la fraction albumine et de la fraction immunoglobulines. Elle nous a surtout permis de vérifier que la radioactivité était bien portée par les immunoglobulines.

Nous avons enregistré un profil radioactif de la solution en découpant la bande d'électrophorèse en dix bandelettes de 5 mm de largeur, et en comptant chacune de ces bandelettes au compteur à scintillations.

Nos résultats sont les suivants :

Bandelette n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nbre de coups	13	67	106	4297	3360	604	162	59	79	60

Ces résultats montrent clairement que :

- le pic de radioactivité se superpose avec le dépôt de la fraction immunoglobuline (bandelettes n° 4 et 5).
- aucune radioactivité n'est à retenir au niveau de la fraction albumine (bandelettes n° 9 et 10), le nombre de coups enregistré sur cette fraction de la bande étant voisin du "mouvement propre" de l'appareil.

Tout cela confirme bien que nous avons injecté à nos sujets des immunoglobulines marquées ayant gardé leurs propriétés biochimiques.

d.3) Contrôle bactériologique

Après passage sur papier filtre millipore de 0,2 μ , notre solution d'immunoglobulines marquées a été mise en cultures au Laboratoire de Bactériologie du Docteur DORCHE, du C.H.U. de Saint-Etienne. Les cultures, stériles après 48 heures, sont restées stériles après 21 jours.

Nous n'avons pas pratiqué de contrôle de pyrogénéicité.

e) Appareils utilisés pour la mesure et la détection de la radioactivité

Pour toutes les mesures effectuées dans notre étude, il a été tenu compte de la décroissance propre de la radioactivité de l'iode 131.

e.1) Au niveau des échantillons liquides (plasma et urines) :

La détection a été effectuée au moyen d'un compteur automatique à scintillations. La sonde de détection est équipée d'un cristal, avec un puits d'un diamètre de 24 mm et d'une profondeur de 50 mm. C'est le rayonnement γ de 364 keV de l'iode 131 qui est ainsi compté. L'appareil comporte une double échelle de comptage, à prédétermination simultanée du nombre d'impulsions et du temps.

e.2) Au niveau du point d'injection et en face des différents organes
(thyroïde, foie, rate) :

Des comptages externes de la radioactivité ont été pratiqués au moyen, également, d'un appareil à scintillations équipé d'un cristal. Un collimateur cylindrique est placé au contact de la zone dont on veut détecter la radioactivité.

Toutes ces mesures, ainsi que le marquage des immunoglobulines, ont été réalisées par Madame VINDIMIAN et nous-mêmes, au Laboratoire des Isotopes, Service du Docteur BOUVET, du C.H.U. de Saint-Etienne.

3°) DEROULEMENT DE NOTRE ETUDE

Ce déroulement a été suivi pour nos cinq sujets.

a) Blocage préalable du corps thyroïde

Afin de bloquer la fixation d'iode au niveau de la thyroïde, les sujets ont absorbé, 24 heures avant le début de l'étude et pendant toute la durée de celle-ci, un gramme par jour de sirop d'iodure de potassium.

b) Calcul du volume plasmatique

Pour trois sujets, le volume plasmatique a été calculé avec de la sérum-albumine humaine marquée à l'iode 125. Il s'agit des sujets T₁, M₄ et M₅.

Pour les sujets T₂ et T₃, nous avons utilisé les tables des volumes sanguins théoriques (cf. tableau 0).

c) L'injection d'immunoglobulines marquées

Elle a été faite par voie intramusculaire. Le point d'injection a été minutieusement repéré.

Nous avons injecté moins de 2 millilitres de solution, avec une radioactivité variant de 17 à 29 microcuries avec les différents sujets (cf. tableau 0).

d) Mesure de la radioactivité au niveau du plasma

Cinq échantillons de sang ont été prélevés le jour de l'injection,

le premier échantillon quinze minutes après l'injection, puis toutes les deux heures ; un échantillon par jour pendant une semaine ; un échantillon tous les deux jours la semaine suivante ; puis deux fois par semaine ultérieurement.

La radioactivité a été chaque fois mesurée sur un échantillon de 2 ml de plasma, au moyen de l'appareil précédemment décrit, et a été ramenée au volume plasmatique total.

Nous avons vérifié, sur chaque échantillon, que la radioactivité était liée à des protéines pour 99 %.

e) Mesure de la radioactivité au niveau des urines

Pour trois sujets, les urines de 24 heures ont été collectées pendant deux semaines. Pour les deux autres sujets, ce recueil de la diurèse n'a pu être poursuivi que quatre jours.

La radioactivité au niveau des urines a été également mesurée à l'aide du compteur à scintillations, à partir d'un échantillon de 10 ml de la totalité des urines de 24 heures. L'élimination quotidienne de radioactivité dans les urines a pu ainsi être calculée.

Nous avons vérifié, pour chaque échantillon, que la radioactivité était due à de l'iode libre.

f) Les comptages externes

Pour tous les sujets, nous avons effectué des comptages externes au niveau du point d'injection, au niveau de la thyroïde et de la cuisse, tous les jours la première semaine, puis tous les deux jours par la suite.

Le nombre de coups ainsi enregistrés par minute a toujours été rapporté au nombre de coups enregistrés immédiatement après l'injection.

Occasionnellement, nous avons contrôlé la radioactivité en regard du foie et de la rate.

- CHAPITRE II -

NOS RESULTATS

I - PRESENTATION GLOBALE DES RESULTATS

1°) RESULTATS PRESENTES DANS DES TABLEAUX

Pour chacun de nos sujets, on a noté, chaque jour, les résultats ci-après :

- R : radioactivité retenue au point d'injection
- P : radioactivité plasmatique totale
- U_j : radioactivité éliminée dans les urines des 24 heures précédentes.

Tous les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de la radioactivité totale injectée.

Les résultats précédents nous ont permis de déduire :

- U_c : radioactivité éliminée dans les urines depuis le début de l'étude (élimination cumulée),
- D : radioactivité disparue du point d'injection depuis le début de l'étude

$$D = 100 \% - R$$

- X : radioactivité "complémentaire"

$$X = 100 \% - R - P - U_c$$

Les résultats obtenus pour les sujets T_1 , T_2 , T_3 , M_4 et M_5 ont été rassemblés respectivement dans les tableaux I, II, III, IV et V.

Il est à noter que, dans les tableaux II et III, certains résultats considérés comme aberrants ont été mis entre parenthèses et sont précédés de "ab". La troisième partie de ce chapitre, concernant la précision des résultats, donne à ce sujet quelques explications complémentaires. D'autre part, certains résultats "rectifiés" (rect.) ont pu être calculés, en extrapolant, pour remplacer certains résultats aberrants et permettre ainsi une interprétation plus cohérente des résultats compte-tenu de la précision de toutes les mesures effectuées dans cette étude.

Nous avons représenté graphiquement les résultats R, P, U et D. Les figures 1, 2, 3, 4 et 4bis, 5 correspondent respectivement ^c aux tableaux I, II, III, IV et V.

Si nous avons choisi un repère semi-logarithmique, c'est dans le but de vérifier graphiquement si la disparition dans le plasma des immunoglobulines suit bien une loi exponentielle en fonction du temps, c'est-à-dire de vérifier s'il est possible de faire un "ajustement linéaire" à partir des points qui représentent, dans ce repère, les résultats expérimentaux.

2°) AUTRES RESULTATS

Nous avons également mesuré la radioactivité en regard de certains organes :

a) En regard de la thyroïde

Nos cinq sujets ayant pris de l'iodure de potassium avant et pendant toute la durée de l'étude, nous avons vérifié qu'il n'y avait pas de radioactivité au niveau de la thyroïde. Des comptages externes ont été régulièrement pratiqués tous les deux jours.

Le nombre de coups enregistrés par minute est toujours resté voisin du "mouvement propre" de l'appareil, c'est-à-dire inférieur à 1 % de la radioactivité injectée.

b) En regard du foie et de la rate

A plusieurs reprises, nous avons fait des comptages : là encore, aucune radioactivité particulière n'a été notée.

II - PREMIERS COMMENTAIRES DES RESULTATS

1°) RADIOACTIVITE R RETENUE AU POINT D'INJECTION

La radioactivité retenue au point d'injection diminue plus ou moins lentement suivant les sujets :

- Pour T₁, au bout de 24 heures, R = 38,9 %,
- Pour T₂, au bout de 24 heures, R = 63,4 %,
- Pour T₃, au bout de 24 heures, R = 60,8 %,
- Pour M₄, au bout de 24 heures, R = 49,2 %,
- Pour M₅, au bout de 24 heures, R = 69 %.

4 jours après l'injection, cette rétention est encore importante. Elle varie selon les sujets de 11,3 à 41,1 %, bien que leurs poids soient assez voisins, allant de 50,5 à 61,5 kg.

Par la suite, la rétention baisse très progressivement chez tous.

2°) RADIOACTIVITE PLASMATIQUE

Pour tous les sujets un faible pourcentage de radioactivité a été noté 15 minutes après l'injection. Une heure après l'injection, la radioactivité plasmatique varie, suivant les sujets, de 0,45 % à 5 %.

Nous constatons, ensuite, que dans le plasma la radioactivité reste généralement basse. Les taux maxima observés varient de 5,1 à 14,3 % de la radioactivité totale injectée.

3°) RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES

- Elimination au cours des 24 premières heures :

Elle varie avec les sujets de 8 à 30 %.

- Elimination au cours des 4 premiers jours :

Elle varie avec les sujets de 27,8 à 68,9 %.

- Elimination au cours des jours suivants pour les sujets ayant pu collecter leurs urines :

. Pour le sujet T₁ : l'élimination varie de 0,4 % à 2 %, soit une élimination moyenne par jour de 0,9 %.

. Pour le sujet T₃ : l'élimination varie de 0,8 % à 2,8 % soit une élimination moyenne de 1,7 %.

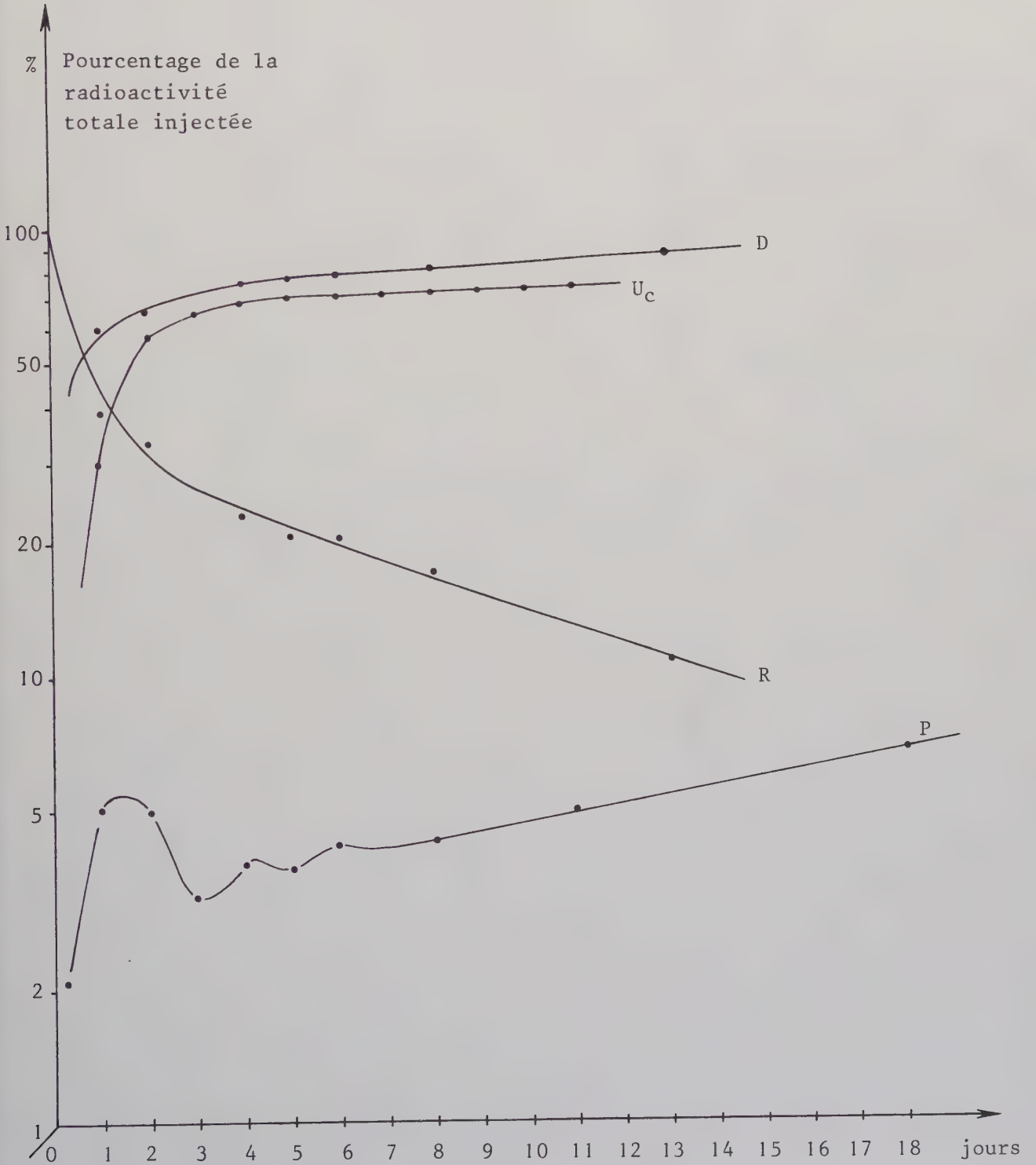
. pour le sujet M₄ : l'élimination varie de 0,6 % à 2 %, soit une élimination moyenne de 1 %.

Nous constatons donc que cette élimination urinaire de radioactivité est très importante les 4 premiers jours chez tous les sujets. Ensuite, pour les 3 sujets chez qui le recueil des urines a été possible pendant 11 ou 12 jours, elle devient beaucoup plus faible et reste pratiquement constante.

JOUR	RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJ. R	RADIOACTIVITE PLASMATIQUE P	RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES		D	X
			U _j	U _c		
0 inj.	100	0	0	0	0	0
1 h		0,57				
6 h		2,9				
1	38,9	5,1	30	30	61,1	26
2	33,7	5	28	58	66,3	3,3
3		3,2	8	66		
4	23,1	3,8	2,9	68,9	76,9	4,2
5	20,9	3,7	2	70,9	79,1	4,5
6	20,5	4,2	1,07	71,97	79,5	3,33
7			0,70	72,67		
8	17,2	4,2	0,90	73,57	82,8	5,03
9			0,60	74,17		
10			0,41	74,58		
11		5	0,53	75,11		
12						
13	10,8	5			89,2	
14						
15						
16						
17						
18		6,8				

SUJET T_I— TABLEAU I —

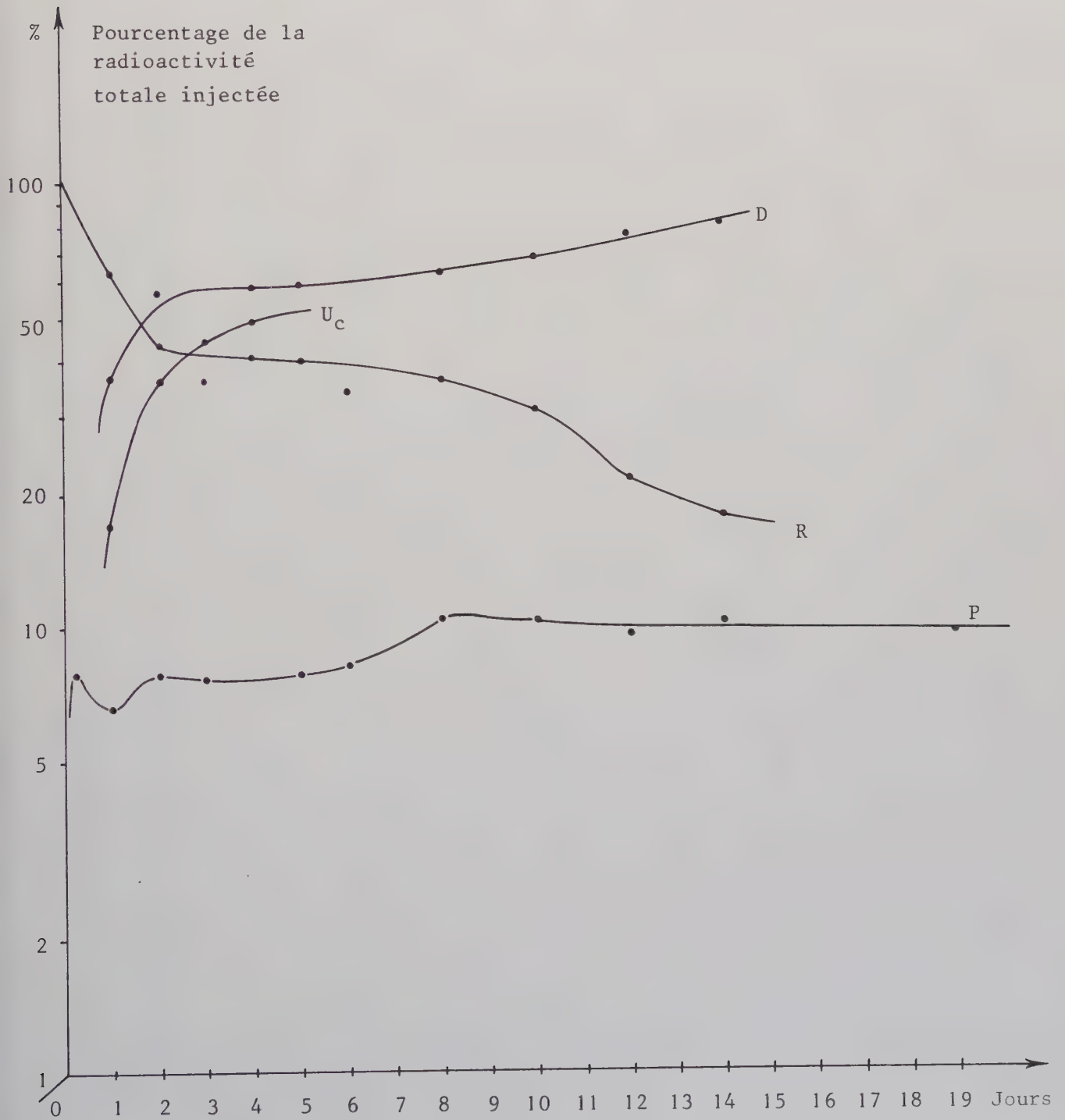
Sujet T_I - FIGURE n° 1



JOUR	RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJ. R	RADIOACTIVITE PLASMATIQUE P	RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES		D	X
			U _j	U _c		
0 inj. 15 mn 1 h 6 h	100	0 0,4 0,45 7,9	0	0	0	0
1	63,4	6,6	17,08	17,08	36,6	12,92
2	43,6	7,9	19,44	36,52	56,4	11,98
3	(ab 36,4)	7,7	7,69	44,21	(rect. 37,6)	(rect. 5,69)
4	41,1		4,93	49,14	58,9	
5	40,1	7,9			59,9	
6	(ab 34,3)	8,2			(rect. 61,2)	
7						
8	36,3	10,5			63,7	
9						
10	31,1	10,4			68,9	
11						
12	21,7	9,7			78,3	
13						
14	17,9	10,2			82,1	
15						
16						
17						
18						
19		9,7				

SUJET T₂— TABLEAU II —

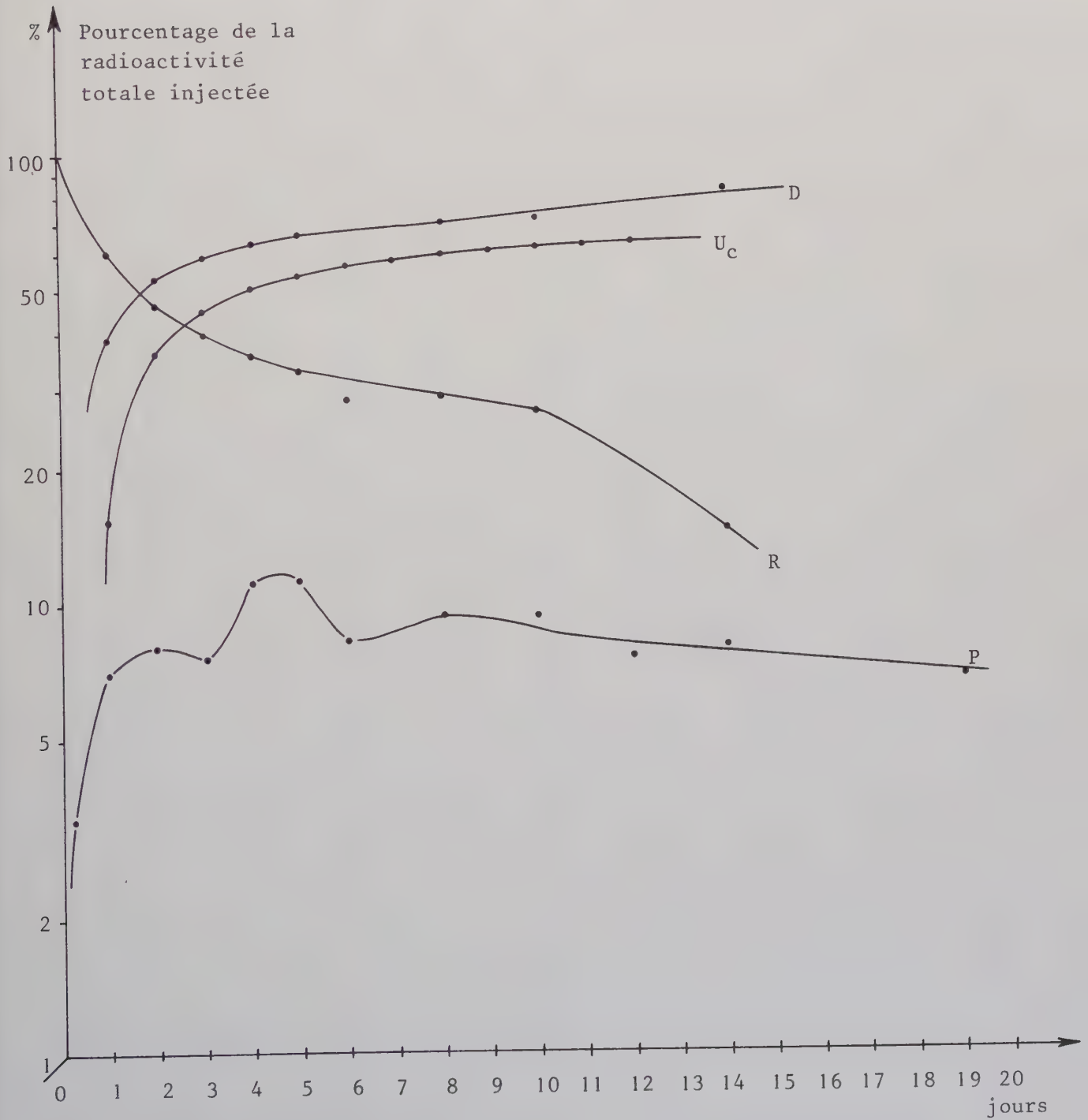
Sujet T₂ - FIGURE n° 2



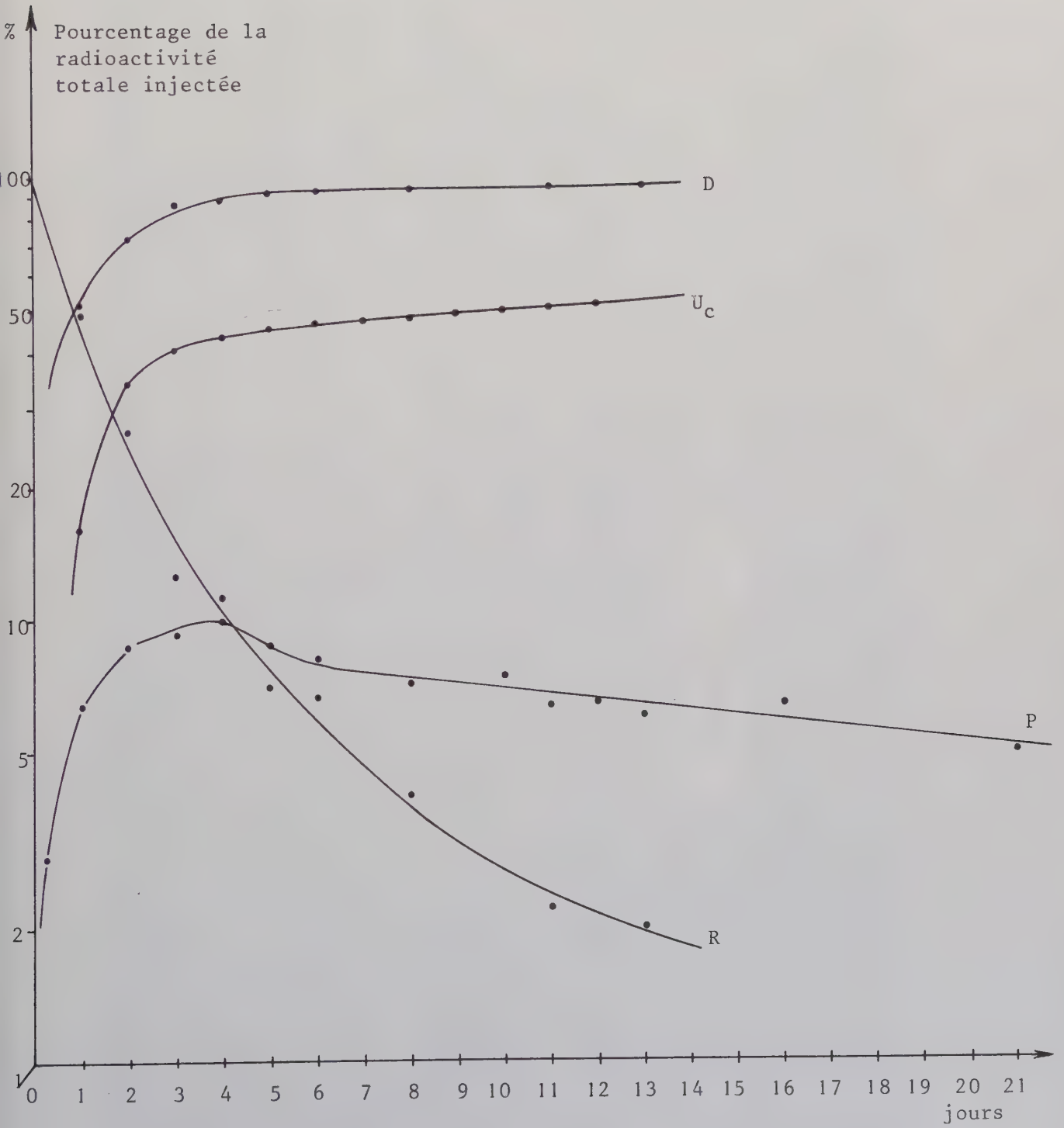
JOUR	RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJ. R	RADIOACTIVITE PLASMATIQUE P	RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES		D	X
			U _j	U _c		
0 inj.	100	0	0	0	0	0
15 mn		0,4				
1 h		0,73				
6 h		3,3				
1	60,8	7	15,5	15,5	39,2	16,7
2	46,7	8	20,9	36,4	53,3	8,9
3	40,3	7,6	8,79	45,19	59,7	6,91
4	36,2	11,3	6,13	51,32	63,8	1,18
5	33,2	11,4	2,86	54,18	66,8	1,22
6	(ab 28,9)	8,3	2,55	56,73	(rect. 67,8)	(rect. 2,77)
7			2,51	59,24		
8	29,1	9,5	1,67	60,91	70,9	0,49
9			1,09	62		
10	27,2	9,4	0,91	62,91	72,8	1,49
11			0,84	63,75		
12		7,6	1,01	64,76		
13						
14	14,9	8			85,1	
15						
16						
17						
18						
19		6,8				

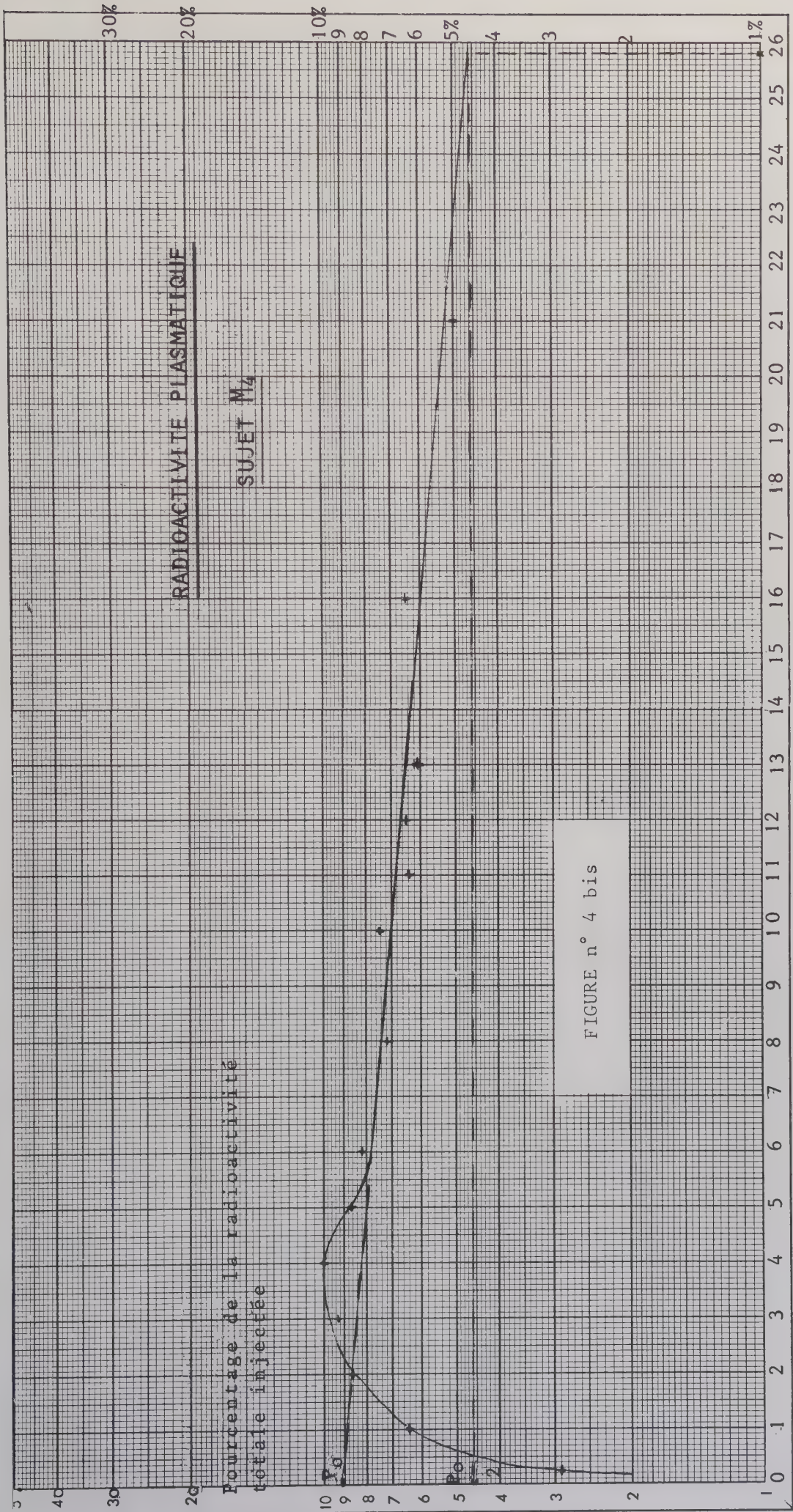
SUJET T₃

— TABLEAU III —

Sujet T₃ - FIGURE n° 3

JOUR	RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJ.	RADIOACTIVITE PLASMATIQUE	RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES		D	X
			U _j	U _c		
0 inj.	100	0	0	0	0	0
15 mn						
1 h		0,46				
6 h		2,9				
1	49,2	6,4	16	16	50,8	28,4
2	26,8	8,6	18,6	34,6	73,2	30
3	12,7	9,3	6,4	41	87,3	37
4	11,3	10	3	44	88,7	34,7
5	7,1	8,7	2	46	92,9	38,2
6	6,7	8,2	0,95	46,95	93,3	38,15
7			1,30	48,25		
8	4	7,2	0,94	49,19	96	39,61
9			0,80	49,99		
10		7,5	0,68	50,67		
11	2,2	6,4	0,81	51,48	97,8	39,92
12		6,5	0,65	52,13		
13	2	6,1			98	
14						
15						
16		6,5				
17						
18						
19						
20						
21		5				

Sujet M₄ - FIGURE n° 4



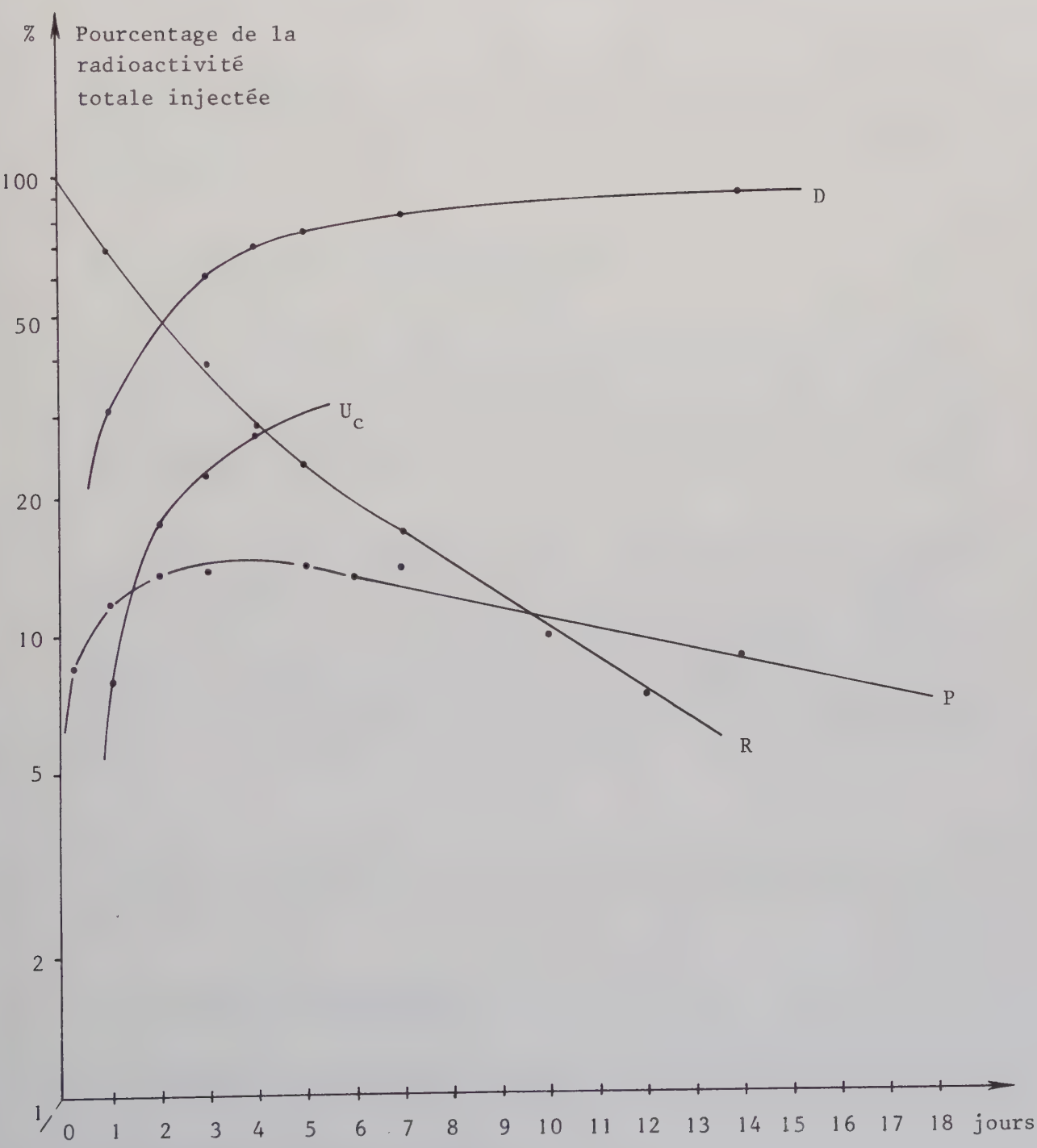
- jours -

	RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJ.	RADIOACTIVITE PLASMATIQUE	RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES			
JOUR	R	P	U _j	U _c	D	V
0 inj.	100	0	0	0	0	0
15 mn		4				
2 h		5,9				
6 h		8,5				
8 h		10,4				
1	69	11,8	8	8	31	11,2
2		13,9	9,6	17,6		
3	39	14	4,9	22,5	61	24,5
4	29		5,3	27,3	71	
5	24	14,3			76	
6		13,6				
7	17	14,2			83	
8						
9						
10						
11		10				
12						
13	7,4				92,6	
14						
15		8,9				

SUJET M₅

— TABLEAU V —

Sujet M₅ - FIGURE n° 5



III - PRECISION DES RESULTATS

1°) RADIOACTIVITE RETENUE AU POINT D'INJECTION

Deux facteurs interviennent dans la précision de cette mesure :

a) La précision du comptage

Pour chaque sujet, on a effectué chaque fois au minimum trois comptages d'une minute. On a calculé la moyenne du nombre de coups ainsi enregistrés. L'écart maximal des trois résultats obtenus à la moyenne de ces résultats est de l'ordre de 1 %. Il semble donc raisonnable de conclure que l'incertitude due à l'appareil de comptage lui-même est de l'ordre de 1 %.

b) La position de la sonde de l'appareil

Les comptages ont été effectués, au point d'injection, sur des sujets couchés. La sonde mobile de détection a été placée perpendiculairement à la surface de la fesse. Mais, bien que le point d'injection ait été repéré de manière précise et bien que la sonde mobile ait été minutieusement placée à chaque examen, le sujet lui-même a pu se déplacer légèrement d'un comptage à l'autre le même jour, ou au cours d'un même comptage.

Cela pourrait expliquer certains résultats trouvés "aberrants" concernant le pourcentage de rétention. L'incertitude due à l'appareil de comptage étant faible et la radioactivité ne pouvant, en aucune manière, croître au point d'injection, nous avons considéré comme aberrants les résultats ne correspondant pas à une décroissance de R. En extrapolant la variation de R entre deux jours non consécutifs, il a été possible de remplacer le résultat "aberrant" par un résultat "rectifié". Ce procédé, appliqué à plusieurs exemples, nous permet de conclure que l'incertitude due à la position de la sonde est inférieure à 14 %.

Nous pouvons donc considérer que l'incertitude globale, due à l'appareil de comptage et à la position de la sonde de détection, est inférieure à 15 %.

2°) RADIOACTIVITE PLASMATIQUE

Trois facteurs interviennent dans la précision de cette mesure :

a) La précision sur le comptage

Le comptage des liquides (plasma ou urines) a été effectué par

un appareil différent de celui qui a permis les comptages externes. Ici, la radioactivité est donnée par lecture d'un nombre de coups par minute. Le "mouvement propre" de l'appareil étant environ de 120 coups par minute, et la radioactivité à mesurer étant très faible, chaque échantillon liquide (de 2 ml) a été compté trente minutes, voire une heure, pour diminuer l'incertitude de la mesure. On a vérifié que l'incertitude sur le comptage, dans 90 % des cas, était inférieure à 7 coups par minute. Ceci nous montre que l'incertitude relative est d'autant plus faible que le comptage effectué correspond à un nombre de coups plus élevé. Les mesures effectuées le jour de l'injection (faible taux plasmatique) sont donc connues avec moins de précision que les mesures effectuées les jours suivants.

Nos résultats nous permettent de conclure que l'incertitude relative sur le comptage est de l'ordre de 3 %.

b) La précision sur la mesure du volume de l'échantillon

Le comptage a été effectué sur des échantillons de 2 ml de plasma. La mesure du volume de chaque échantillon, réalisée à l'aide d'une pipette, est connue avec une incertitude inférieure à 1 %.

c) La précision sur la mesure du volume plasmatique total

La radioactivité comptée sur chaque échantillon a été rapportée au volume plasmatique total.

Plusieurs méthodes sont communément adoptées pour le calcul du volume plasmatique total :

- des méthodes permettant le calcul du volume plasmatique réel :

- . par la mesure directe du volume plasmatique, après injection de sérum-albumine humaine iodée. La connaissance de l'hématocrite permet d'en déduire le volume globulaire et le volume sanguin.

C'est cette méthode qui a été utilisée pour les sujets T_1 , M_4 et M_5 .

- . par la mesure directe du volume globulaire, après marquage des hématies au chrome 51. Là encore, la connaissance de l'hématocrite permet de déduire le volume plasmatique et le volume sanguin total.

Cette méthode peut, bien entendu, se combiner avec la précédente.

- des méthodes permettant le calcul du volume plasmatique théorique : ce sont les méthodes suivantes qui nous ont permis de calculer le volume plasmatique pour les sujets T_2 et T_3 :

- . en utilisant la formule de HOPPER et Coll. (35) qui donne la valeur normale du volume sanguin et du volume plasmatique en fonction du poids et de la taille du sujet.

- . d'autres auteurs, parmi lesquels MOLLISSON et WINTROBE (64) donnent les volumes précédents uniquement en fonction du poids ; ces résultats étant valables pour des sujets dont le poids et la taille diffèrent peu de la normale :

Volumes en ml/kg	Homme adulte	Femme adulte
vol. globulaire	30,5	23,4
vol. plasmatique	43,6	43,7
volume total	74,1	67,1

- . il existe également des tables de valeurs du volume sanguin établies par NADLER (68) pour des sujets normaux ; l'hématocrite permettant de calculer alors le volume plasmatique.

Il semble inutile de s'attarder sur la précision de l'une ou l'autre des méthodes précédentes. En effet :

Nous avons considéré comme constant tout au long de notre étude le volume plasmatique total. Or il est connu qu'interviennent des variations physiologiques importantes de ce volume plasmatique, en particulier dues à la posture du sujet. C'est pourquoi le volume plasmatique, qui a été déterminé pour chaque sujet au début de l'étude, peut avoir pris des valeurs notablement différentes d'un jour à l'autre de notre étude. Le volume plasmatique total utilisé dans nos calculs ne représente donc le volume plasmatique réel, un jour donné, qu'avec une incertitude importante. Certains, dont NAJEAN (5) parlent d'une incertitude de 300 ml, ce qui correspond, pour les sujets T₁, M₄, M₅, à une incertitude relative inférieure à 12,5 %. Quant aux sujets T₂ et T₃, leur volume plasmatique ayant été déterminé par la moyenne des valeurs trouvées à l'aide des tables de volumes théoriques, on peut penser que cette méthode de calcul tient déjà compte, en partie, des variations physiologiques. Et que l'incertitude relative est, là encore, inférieure à 12,5 %.

Globalement, on peut donc conclure que l'incertitude sur la mesure de la radioactivité plasmatique est inférieure à 17 %.

3°) RADIOACTIVITE ELIMINEE DANS LES URINES

Là encore, trois facteurs interviennent dans la précision de cette mesure :

a) La précision sur le comptage

Pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le comptage du

plasma, l'incertitude relative est inférieure à 3 % pour tous les comptages effectués.

b) La précision sur la mesure du volume de l'échantillon

Les comptages ont été effectués sur des échantillons de 10 ml d'urine. La mesure du volume de chaque échantillon, réalisée à l'aide d'une éprouvette, est connue avec une incertitude inférieure à 1 %.

c) La précision sur la mesure de la diurèse des 24 heures

La radioactivité comptée sur un échantillon de 10 ml a été rapportée au volume des urines de 24 heures. L'incertitude sur ce volume total est inférieure à 2,5 %.

Globalement, nous pouvons donc conclure que l'incertitude sur la mesure de la radioactivité éliminée dans les urines est inférieure à 7 %.

4°) AUTRES RESULTATS

Les autres grandeurs envisagées se déduisent des résultats précédemment étudiés, ainsi que les incertitudes correspondantes.

$D = 100 \% - R$ est donc connu avec une incertitude de l'ordre de 15 %.

L'incertitude relative sur l'élimination urinaire cumulée U_c est de l'ordre de 7 %.

Quant à la grandeur X , déduite de R , P et U_c , elle est connue avec une incertitude beaucoup plus grande. Il est possible d'avoir une idée sur la valeur de cette incertitude en menant à bien, pour un jour donné, les calculs appropriés.

— CHAPITRE III —

INTERPRETATION ET COMMENTAIRES DES RESULTATS

Puisque l'injection a été faite en I.M., il paraît logique de discuter nos résultats à partir du point d'injection des immuno-globulines.

I - DISPARITION DE LA RADIOACTIVITE DU POINT D'INJECTION

Sur les figures 1, 2, 3, 4, 5, nous voyons, en considérant les courbes qui représentent la radioactivité retenue R ou disparue D du point d'injection, que l'immunoglobuline marquée ne quitte que lentement le point d'injection pour gagner le secteur vasculaire où son taux reste faible. Cette disparition paraît importante les 3 ou 4 premiers jours, puis baisse progressivement.

Les comptages au point d'injection nous ont conduits, pour D, aux résultats suivants :

	T ₁	T ₂	T ₃	M ₄	M ₅
24 h. après l'injection	61,1 %	36,6 %	39,2 %	50,8 %	31 %
après 4 jours	76,9 %	58,9 %	63,8 %	88,7 %	71 %

MARTIN DU PAN (59) qui a réalisé une étude semblable, avec des comptages externes en regard du point d'injection, note chez 3 enfants la disparition de 50 % de la radioactivité après 24 heures.

Pour notre part, ce sont ces taux que l'on observe chez les sujets T₁ et M₄.

Nos sujets ayant un poids variant de 50,5 à 61,5 kg, nous ne pouvons faire intervenir ici le rôle éventuel de l'obésité comme le constatait MARTIN DU PAN.

Après les 3 ou 4 premiers jours, la disparition de la radioactivité se fait beaucoup plus lentement, la quantité de radioactivité qui disparaît chaque jour du point d'injection diminuant elle-même progressivement.

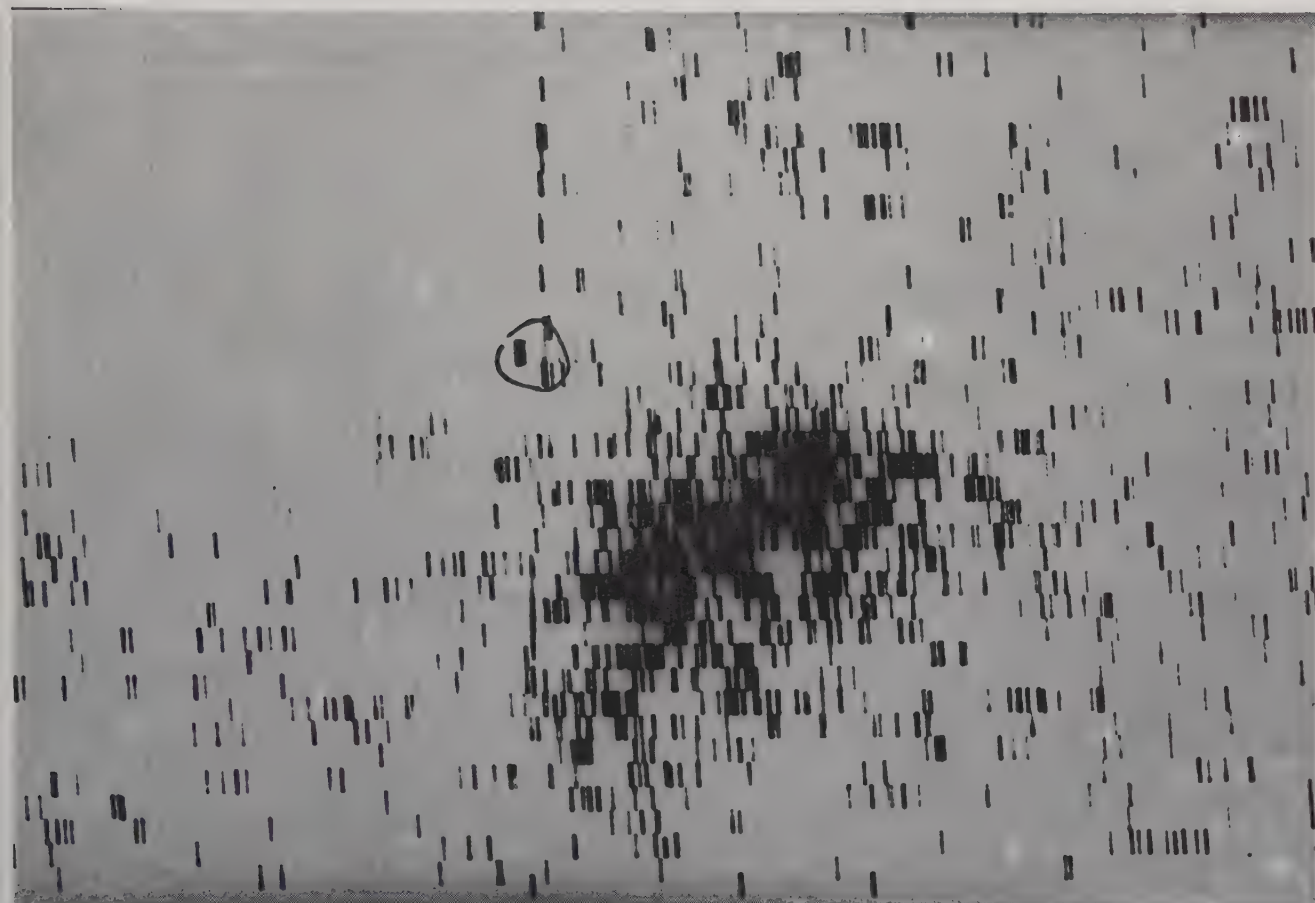
Au bout de deux semaines, on atteint les résultats suivants :

89,2 %	T ₁ , 13
82,1 %	T ₂ , 14
D = 85,1 % chez le sujet T ₃ , 14 jours après l'injection	
98 %	M ₄ , 13
92,6 %	M ₅ , 13

Il apparaît donc, chez le sujet M₄, que la presque totalité de la radioactivité injectée a quitté le lieu d'injection plus rapidement que chez les autres sujets.

S'agit-il, tout simplement, de l'intervention d'un facteur tissulaire, propre au sujet M₄, ou d'une plus grande avidité de l'organisme pour les immunoglobulines, chez un sujet présentant une hypogammaglobulinémie ?

Chez l'un des sujets, nous avons réalisé une scintigraphie de la fesse. Elle montre que, 11 jours après l'injection, la radioactivité reste assez bien localisée au point d'injection, et qu'il n'y a pas de large diffusion. La surface de notre sonde de détection, placée au contact de la zone à mesurer, était largement supérieure à celle de la zone radioactive révélée par la scintigraphie.



Sur la photo, le point de piqûre est encerclé,
la zone radioactive n'est pas centrée en ce
point, l'injection ayant été faite en oblique.

II - L'ELIMINATION URINAIRE

On a vu que, chez tous les sujets, elle est importante les 4 premiers jours. Ensuite, elle prend selon les sujets une valeur moyenne journalière de 0,9 à 1,7 % de la radioactivité totale.

L'étude du métabolisme des immunoglobulines G (19, 22, 92, 93, 94) nous a appris que la fraction d'immunoglobuline G, intravasculaire, catabolisée par jour, était de l'ordre de 6 % chez le sujet normal, et serait diminuée chez le sujet hypogammaglobulinémique (92, 93).

Pour évaluer, dans notre étude, la fraction d'immunoglobuline G intra-vasculaire, catabolisée par jour, nous avons calculé, à l'exemple de certains auteurs (69), les rapports U_j/P .

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats, à partir du 5ème jour, chez les sujets : T_1 - T_3 et M_4 .

	J O U R S							
	5	6	7	8	9	10	11	12
T_1	0,54	0,25		0,21			0,10	
T_3	0,25	0,30		0,18		0,09		0,13
M_4	0,23	0,11		0,13		0,09	0,12	0,10

Ce qui reviendrait à dire que la fraction de radioactivité P, catabolisée par jour, varie au cours de l'étude :

- . Pour le sujet T_1 : de 10 à 54 %,
- . Pour le sujet T_3 : de 9 à 30 %,
- . Pour le sujet M_4 : de 9 à 23 %.

U_j représente donc une fraction de P nettement supérieure à 6 %.
Ce fait peut être interprété ainsi :

- Première hypothèse :

Il existe une dégradation de l'immunoglobuline au niveau du tissu musculaire.

Cette hypothèse est retenue par MARTIN DU PAN (59) : cette dégradation serait due à une protéolyse locale par enzyme tissu-

laire.

Par contre, cette hypothèse n'est pas retenue par JOUVEN-CEAUX (46).

- Seconde hypothèse :

Une fraction de la dose d'immunoglobulines marquées était dénaturée avant l'injection.

Cette seconde hypothèse a été soulignée par G.N. SMITH (80) à propos de son étude sur le devenir d'immunoglobulines anti-D après injection intramusculaire ou sous-cutanée.

G.N. SMITH pense que, plus on attend pour utiliser les immunoglobulines après le marquage, plus elles sont dénaturées. En ce qui nous concerne, nous avons réalisé notre étude en deux séries : pour les sujets T_1 et M_4 , l'injection a été faite 4 jours après le marquage ; pour les autres sujets 5 jours après le marquage. Cette différence dans la date d'utilisation ne semble pas intervenir.

D'autre part, nous avons déjà vu que la méthode de marquage à l'iode monochlorure de MAC FARLANE, qui permet l'incorporation d'un atome au plus d'iode radioactif par molécule de protéine, ne modifie pas, en principe, les propriétés physiques et chimiques de la protéine.

Quant à nous, nous avons, avant les injections, vérifié que la radioactivité était bien liée aux immunoglobulines. Nos solutions contenaient d'ailleurs au moment du marquage, moins de 1 % d'iode libre. D'autre part, un échantillon, conservé à $+ 4^{\circ} \text{C}$, de la même solution que celle injectée aux sujets T_2 et T_3 , a été vérifiée 11 jours après le marquage : il ne contenait que 0,85 % d'iode libre.

Cela semble aller à l'encontre de la seconde hypothèse ci-dessus.

Bien que la forte élimination de radioactivité, observée chez tous nos sujets au cours des quatre premiers jours, soit en faveur de la seconde hypothèse, nous évoquerions volontiers, pour notre part, comme MARTIN DU PAN, une dégradation de l'immunoglobuline au niveau du tissu musculaire. Cela pourrait également expliquer l'importante élimination de radioactivité au départ, et la persistance d'une élimination les jours suivants plus élevée que ne le voudrait l'habituel catabolisme quotidien des immunoglobulines ; cette dégradation se poursuivant tant qu'il reste des immunoglobulines au point d'injection. Cela rendrait compte, également, d'un taux sérique bas de radioactivité.

III - LA RADIOACTIVITE PLASMATIQUE

1°) COMMENTAIRE GLOBAL DES RESULTATS

Le taux plasmatique maximum obtenu varie, selon les sujets, entre 5,1 et 14,3 %. Les résultats, concernant le maximum de radioactivité plasmatique, que nous donnons ici, sont exprimés en pourcentage de la radioactivité totale effectivement injectée. Il s'agit là de taux nettement inférieurs à ceux obtenus par G.N. SMITH (80). Ce dernier conclut qu'après une injection intramusculaire d'immunoglobulines anti-D, le maximum plasmatique obtenu est, en moyenne, égal à 40 % de la dose injectée. En fait, pour parvenir à ce résultat, G.N. SMITH a soustrait de la radioactivité injectée un pourcentage important, qui correspondrait à la fraction d'immunoglobulines dénaturées : par le marquage ou la dégradation locale. Le maximum de 40 % qu'il atteint n'est donc pas rapporté à la radioactivité effectivement injectée, ce qui explique, en partie, l'écart avec nos résultats.

A. JOUVENCEAUX (46) a fait une étude comparative des immunoglobulines anti-D marquées à l'iode 131 et injectées par voie intramusculaire, avec des immunoglobulines anti-D marquées à l'iode 125 et injectées par voie intraveineuse. Les concentrations plasmatiques maximum de radioactivité obtenue entre le 5ème et le 10ème jour représentent 35 à 40 % de la dose injectée par voie intramusculaire. Ces chiffres rejoignent les concentrations plasmatiques observées dans les mêmes temps après une injection intraveineuse. La solution d'immunoglobulines utilisée par JOUVENCEAUX est une solution pure d'IgG anti-D. Elle peut donc avoir un comportement différent d'une solution d'immunoglobulines polyvalentes, comme celle que nous avons utilisée dans notre étude ; en particulier pour ce qui est de la dégradation des immunoglobulines.

Par contre, nos résultats sont beaucoup plus proches de ceux obtenus par MARTIN DU PAN (59) qui n'obtient qu'un taux faible de radioactivité plasmatique. La courbe (page 43), tirée de son travail, donne une idée exacte des taux qu'il a obtenus.

2°) INTERPRETATION DES RESULTATS SUIVANT LES SUJETS

Nous notons un comportement différent selon nos sujets :

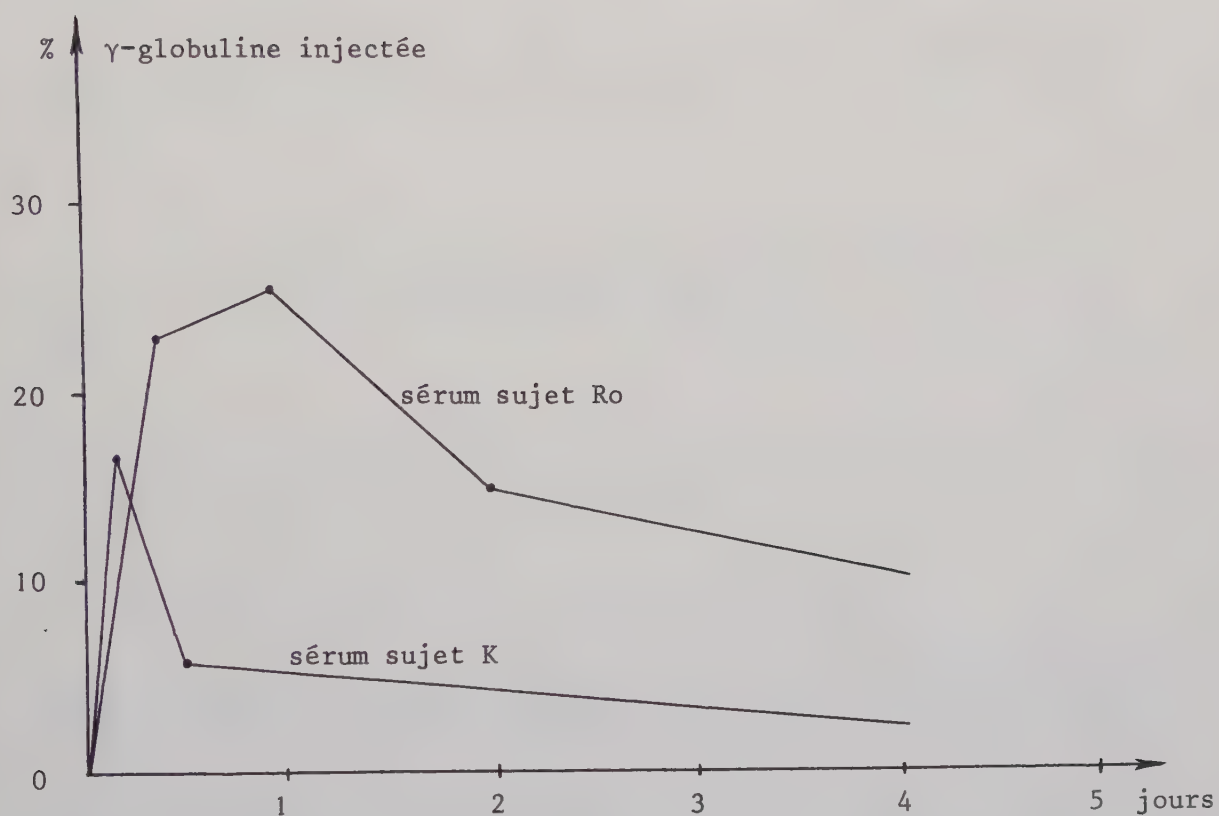
a) Pour les sujets T_2 , T_3 , M_4 et M_5 :

La radioactivité plasmatique passe par un maximum entre le 4ème et le 8ème jour après l'injection. Ensuite nous notons une décroissance progressive de cette radioactivité, comme on pouvait s'y attendre.

Des altérations par le marquage, même minimales, des molécules d'immunoglobulines ne semblent pas intervenir. En effet, bien que l'éli-

Travaux de Martin du Pan

Injection intramusculaire de γ -globuline marquée à l'iode 131



mination urinaire soit en faveur d'un catabolisme important, nous ne notons pas une disparition rapide des immunoglobulines de l'espace circulant, comme cela se produit lors d'altération minime des molécules.

b) Pour le sujet T₁ :

La radioactivité plasmatique passe par un maximum relatif entre le premier et le deuxième jour. Mais nous ne constatons pas, par la suite, la diminution que nous attendions, tout au moins durant le temps de notre étude. Au contraire, la radioactivité plasmatique augmente et il est probable que la décroissance s'ébauchera plus tardivement. Cette diminution ultérieure n'a pas pu être mise en évidence pour des raisons techniques : la faible radioactivité présente dans le plasma devenait difficile à mesurer, en raison de la décroissance propre de la radioactivité de l'iode 131.

Il paraît difficile d'évoquer une dénaturation importante de notre solution d'immunoglobulines marquées. En effet, c'est la même solution qui a été utilisée le même jour chez les sujets T₁ et M₄.

L'état d'équilibre serait-il plus tardif à atteindre chez les sujets ayant un taux normal d'immunoglobulines ?

Il ne semble pas possible de conclure dans le cadre de cette étude.

3°) APPLICATION DES RESULTATS AU CALCUL DE LA "DEMI-VIE"

a) Présentation des méthodes d' "ajustement linéaire"

En raison du catabolisme des protéines proportionnel à leur concentration dans le plasma, nous savons que la radioactivité plasmatique décroît, avec le temps, théoriquement suivant une loi exponentielle.

Par ailleurs, une loi exponentielle est représentée graphiquement, dans un repère semi-logarithmique, par une droite, de pente négative s'il s'agit d'une fonction exponentielle décroissante. C'est pourquoi, afin de vérifier la loi théorique, les figures concernant notre étude ont été tracées dans des repères semi-logarithmiques.

Nous observons, sur les figures 2, 3, 4 et 5 que les points représentant l'évolution de la radioactivité plasmatique sont approximativement alignés, à partir d'une certaine date variable avec les sujets, sur une droite de pente négative. Ce qui nous permet de conclure que cette évolution obéit à une loi exponentielle décroissante, comme on pouvait s'y attendre.

Si on veut connaître de manière plus précise cette loi exponentielle, un "ajustement linéaire" des résultats est possible. La méthode la plus simple, pour trouver la droite qui "approche" le mieux les résultats expérimentaux, est de tendre un fil au-dessus des points qui représentent nos résultats et d'en déduire ainsi une position "moyenne".

La méthode statistique, dite "méthode des moindres carrés" (33), nous permet également l'ajustement linéaire de nos résultats. Mais cette méthode a l'avantage, par rapport à la précédente, d'être plus précise et plus objective.

b) Ajustement linéaire des résultats concernant le sujet M₄ :

Pour notre part, nous avons utilisé la méthode des moindres carrés pour le sujet M₄ (voir calculs en annexe).

Nous voyons, sur la figure 4 bis, qu'un ajustement linéaire est possible pour les points qui représentent la radioactivité plasmatique P. Plus précisément, nous voyons que cet ajustement ne s'impose qu'à partir de $t = 6$, t désignant le nombre de jours postérieurs au jour 0 de l'injection.

Les calculs nous ont permis de conclure que la radioactivité plasmatique obéit approximativement à la relation :

$$P = 9,19 e^{-0,027 t}$$

Le lecteur pourra d'ailleurs vérifier ce résultat sur la figure 4 bis, par la méthode du fil tendu dont nous avons parlé précédemment.

Les résultats expérimentaux suivent la loi précédente seulement à partir du 6ème jour qui suit l'injection.

Mais nous pouvons extrapoler la loi exponentielle précédente pour la période antérieure au 6ème jour, c'est-à-dire pour t compris entre 0 et 6. Cela revient à dire que tout se passe comme si une radioactivité de 9,19 % (de la radioactivité totale effectivement injectée) avait été présente dans le plasma au jour 0, en supposant déjà réalisé l'équilibre entre les différents secteurs.

Nous pouvons également déduire de la loi précédente au bout de combien de jours la radioactivité plasmatique est égale à la moitié de l'activité présente au jour 0 dans le plasma. Le calcul nous permet de conclure (voir détails en annexe) que ce temps est de 25,8 jours, comme le confirme la figure 4bis).

Il est à noter que ce résultat est parfaitement en accord avec celui attendu pour un taux d'IgG de 656 mg/100 ml d'après les travaux de WALDMANN et STROBER (93).

A noter également que ce résultat va à l'encontre de l'hypothèse d'une altération, même minime, des molécules d'immunoglobulines marquées (11, 69).

c) Commentaire

Si nous avons effectivement injecté la solution d'immunoglobu-

lines dans le secteur vasculaire au jour 0, la valeur de 25,8 jours trouvée précédemment serait la demi-vie des immunoglobulines.

L'injection ayant été faite par voie intra-musculaire, entraînant un apport quotidien et inconstant d'immunoglobulines dans le plasma, il ne semble pas possible d'utiliser, à proprement parler, ce terme de "demi-vie" dans le cas présent.

Comme pour le sujet M₄, nous aurions pu ajuster les résultats des sujets T₂, T₃ et M₅, et en déduire la "demi-vie" des immunoglobulines. Mais ce n'était pas là le but de notre étude.

IV - LA RADIOACTIVITE COMPLEMENTAIRE X

En cumulant U_c , P et R, nous n'obtenons pas 100 %. La radioactivité X, calculée à partir de la relation

$$X = 100 \% - U_c - P - R$$

n'est donc pas nulle. L'interprétation de cette radioactivité X est rendue difficile, étant donné qu'elle se déduit de résultats qui sont donnés avec une certaine incertitude. Malgré cela, certaines constatations méritent un commentaire.

1°) INTERPRETATION DE LA RADIOACTIVITE X

L'étude du métabolisme des immunoglobulines (13, 19, 42) nous a appris que la totalité des immunoglobulines contenues dans l'organisme se répartit, approximativement pour la moitié, dans le secteur vasculaire (48 %), la moitié dans le secteur "extra-vasculaire" (52 %) chez le sujet normal.

Il existe un échange constant entre ces deux compartiments ; de telle sorte que, chaque jour, la moitié environ des immunoglobulines du secteur intravasculaire passe des capillaires dans le secteur "extra-vasculaire", alors que la même quantité passe des canaux lymphatiques au courant sanguin dans le même temps.

Dans notre étude, le passage d'immunoglobulines dans le secteur "extra-vasculaire", ou pour être plus précis dans le secteur "autre que plasmatique" ou tissulaire, est certain, étant donné que l'on a pu déduire X différent de zéro.

G. BIRKE et Coll. (13), lors d'une étude sur le catabolisme et la répartition des immunoglobulines marquées à l'iode 131 et injectées à des sujets malades par voie intraveineuse, ont pu pratiquer des mesures de radioactivité au niveau de différents organes prélevés chez huit sujets décédés en cours de traitement. Un pourcentage important de radioactivité injectée a été trouvée au niveau de ces différents organes, en particulier au niveau d'organes pathologiques.

En ce qui nous concerne, nous n'assimilons pas totalement le "secteur" X au secteur tissulaire. En effet, une perte, même modeste, de radioactivité peut se faire par la transpiration, le système pileux, la voie digestive (69), perte dont nous n'avons pas tenu compte. Mais il est certain que la radioactivité X inclut la radioactivité du secteur tissulaire.

2°) COMMENTAIRE GLOBAL DES RESULTATS

Chez tous les sujets, on observe que X est important le premier jour, allant de 11,2 à 28,4 %, alors que la radioactivité plasmatique

reste basse. Cela serait en faveur, comme le pense SMITH (80), d'un passage direct d'une fraction importante de radioactivité du lieu d'injection au secteur "extravasculaire".

Cette fraction peut être constituée, soit de molécules intactes, soit de molécules partiellement dénaturées qui seraient "captées" par le système des macrophages avant d'être éliminées.

Les jours suivants, on s'aperçoit que X diminue chez les trois sujets témoins, ce qui évoque un passage d'immunoglobulines du secteur "extra-vasculaire" au secteur intra-vasculaire. Ces résultats sont en accord avec le fait que la dégradation d'une protéine a lieu, pour 90 % (69), dans le secteur vasculaire.

Par ailleurs, pour tous nos sujets, nous sommes loin d'avoir une radioactivité P voisine de la radioactivité X. Nos résultats ne sont donc pas en accord avec les études, précédemment citées, faites sur le métabolisme des immunoglobulines.

3°) COMMENTAIRE COMPARATIF DES RESULTATS

Chez le sujet M₄, la radioactivité X reste élevée et croît légèrement au cours de l'étude.

Chez le sujet M₅, porteur d'un rhumatisme inflammatoire, X n'a pu être calculé que pour les trois premiers jours et on en constate l'augmentation.

Peut-on émettre l'hypothèse que le sujet M₄, carencé en immunoglobulines, "stocke" celles-ci sur des organes utilisateurs ? Alors que le sujet M₅, porteur d'une inflammation au niveau de plusieurs articulations lors de l'étude, verrait une fixation de ses immunoglobulines sur des articulations pathologiques ? Malheureusement, aucun comptage de radioactivité n'a été fait en regard de telles articulations.

Dans cette hypothèse, les sujets témoins, non carencés en immunoglobulines et non porteurs d'affections inflammatoires, dégraderaient rapidement les immunoglobulines apportées en supplément, n'en trouvant aucune utilisation.

Notre hypothèse est confirmée par les résultats ci-après : le second jour, la radioactivité urinaire, éliminée chez les sujets T₁ et T₃, est supérieure à l'apport de radioactivité disparue dans le même temps du point d'injection. Ce même fait est observé chez le sujet T₂, mais le troisième jour après l'injection.

— CHAPITRE IV —

CONSTATATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Il a été constaté maintes fois après des traitements substitutifs par les immunoglobulines :

- . l'efficacité des immunoglobulines injectées en I.M.,
- . la faible augmentation, ou même l'absence d'augmentation, du taux sérique d'IgG.

A notre tour, nous nous proposons maintenant de nous pencher sur les résultats obtenus chez quelques sujets ayant eu une thérapeutique, I.M. ou I.V., par les immunoglobulines.

Après avoir déterminé de façon théorique le volume plasmatique des différents sujets, nous avons calculé l'élévation du taux des immunoglobulines suite à des injections-traitements.

Les résultats qui vont suivre sont donnés avec une incertitude du même ordre que celle intervenue dans notre propre étude.

OBSERVATION N° 1

a) Présentation du sujet

Il s'agit de l'enfant Isa. RA..., née en décembre 1967, qui présente un déficit commun variable, avec une hypogammaglobulinémie globale.

Le diagnostic a été évoqué devant différentes manifestations cliniques : conjonctivite à répétitions, rhinopharyngites lors de la première enfance, épisodes diarrhéiques récidivant depuis 1973, et enfin plusieurs ostéoarthrites suppurées en 1974.

La confirmation du déficit immunitaire a été apportée par les résultats de dosages pondéraux répétés des immunoglobulines. En effet, le 26.9.1974, on obtenait :

- . un taux d'IgA indosable,
- . un taux d'IgG de 34 mg/100 ml,
- . un taux d'IgM de 234 mg/100 ml.

Le bilan immunitaire pratiqué lors du séjour dans le service du

Pr FREYCON (C.H.U. de St Etienne) montrait par ailleurs :

- . Une absence d'allohémagglutinines naturelles anti A et anti B (le groupe sanguin de l'enfant est 0),
- . un taux abaissé d'anticorps antistaphylococciques, anti-pneumococciques, antistreptococciques,
- . un taux de lymphocytes B normal,
- . une immunité cellulaire partiellement atteinte.

b) Thérapeutique utilisée

Cette enfant a donc reçu une thérapeutique substitutive par voie intra-musculaire dès le 26.9.1974 par des immunoglobulines polyvalentes des Centres français de Transfusion sanguine, avec une posologie de 200 mg/kg/ mois, jusqu'en mai 1975, et ensuite une posologie de 290 mg/kg/mois.

Depuis le début du traitement, des contrôles fréquents de ses taux d'immunoglobulines ont pu être effectués.

Le taux maximum d'IgG observé n'a jamais dépassé 531 mg/100 ml. Cette valeur n'a été notée qu'une seule fois lors d'un contrôle effectué en décembre 1975, bien que la thérapeutique n'ait pas été interrompue.

Il nous est apparu significatif de rapporter les faits suivants intervenus à différentes périodes du traitement :

- Les 26 et 28.9.1974, deux injections I.M. de 1650 mg chacune ont été faites. Avant l'injection, le taux d'IgG était de 234 mg/100 ml. Le 30.9.1974, 4 jours après la première injection et 2 jours après la deuxième, ce taux s'élève à 360 mg/100 ml, soit une augmentation de 126 mg/100 ml.

Le 26.9.1974, le poids de l'enfant était voisin de 16 kg, ce qui donnait approximativement un volume sanguin de 80 ml/kg, soit 1280 ml, donc un volume plasmatique de 65 % environ, c'est-à-dire 832 ml.

L'élévation des IgG dans le plasma a donc été de 1048 mg pour un apport de 3300 mg, soit 31 % de la dose injectée.

- Du 23.10.1974 au 11.12.1974, cette enfant a reçu une injection par semaine de 825 mg d'immunoglobulines, soit au total 4950 mg.

Dans le même temps, son taux d'IgG, qui était de 360 mg/100 ml avant la première injection, est passé à 387 mg/100 ml 7 jours après la dernière injection.

L'élévation dans le plasma a donc été de 27 mg/100 ml, soit 225 mg pour l'ensemble du secteur plasmatique, c'est-à-dire de 4,5 % de la dose injectée.

- Le 3.3.1976, le taux d'IgG est de 360 mg/100 ml. Alors qu'une injection de 1000 mg avait été pratiquée le 3.3.76, le taux d'IgG le 9.3 a été de 387 mg/100 ml, ce qui correspond à une augmentation de 27 mg/100 ml.

A ce moment, le poids de l'enfant étant de 19,500 kg, son volume plasmatique évalué comme précédemment était de 1014 ml.

On note donc, 6 jours après l'injection, une augmentation du taux d'IgG de 273 mg pour le secteur plasmatique, ce qui représente 27 % de la dose injectée.

Les trois constatations précédentes nous montrent qu'un même sujet peut réagir différemment dans le temps à un même produit. S'agit-il d'un sujet inégalement réceptif dans le temps au produit injecté ? Ou alors, ces différents comportements sont-ils dûs au produit lui-même, suivant les lots utilisés pour les différentes injections ?

c) Efficacité de la thérapeutique

Sur le plan clinique, du 1.10.1975 au 5.4.1976, on ne note pas d'infections importantes, si ce n'est une blépharite bilatérale en février 1975, et une conjonctivite purulente presque constante.

Il semble donc que, malgré une faible élévation du taux des IgG circulantes, il y ait une amélioration clinique.

OBSERVATION N° 2

a) Présentation du sujet

Mme PE..., 35 ans, a présenté à l'âge de 12 ans un épisode de bronchopneumopathie grave et, depuis cette date, des épisodes broncho-pulmonaires fréquents, avec aggravation depuis 1970.

Un dosage des immunoglobulines pratiqué le 28.8.1975 a montré :

. un taux d'IgG de 308 mg/100 ml,

- . un taux d'IgM de 44 mg/100 ml,
- . un taux d'IgA de 0.

On a noté également chez elle, à la même date, que le rapport du taux des lymphocytes B au taux des lymphocytes T était inférieur à celui obtenu chez un sujet témoin.

b) Thérapeutique utilisée

C'est pourquoi, depuis août 1975, une injection intramusculaire d'immunoglobulines, a été faite, toutes les trois semaines, à la dose de 1650 mg.

c) Efficacité de la thérapeutique

Un contrôle de l'immunoélectrophorèse, avec dosage, a été fait le 10.5.76, montrant :

- . un taux d'IgG de 320 mg/100 ml,
- . un taux d'IgM de 63 mg/100 ml,
- . un taux d'IgA inférieur à 1 mg/100 ml.

Sur le plan clinique, en dehors d'une adénopathie axillaire droite, d'apparition récente et en cours d'investigation, on ne note pas d'épisode infectieux ces derniers mois.

Il semble donc que le traitement ait apporté une amélioration clinique. Par contre, le taux sérique d'immunoglobulines ne semble pas avoir été sensiblement influencé par des injections répétées d'immunoglobulines par voie intra-musculaire.

OBSERVATION N° 3

a) Présentation du sujet

Il s'agit de la jeune An. LAR..., née le 10.6.1957, qui a présenté, depuis l'âge de dix ans, des épisodes de bronchopneumopathies à répétitions. Une affection broncho-pulmonaire grave, avec pleurésie purulente, a motivé son hospitalisation, en 1970, à l'hôpital de Firminy, dans le service du Docteur COUETTE.

Il n'y avait pas d'autres antécédents infectieux, en dehors d'otites dans sa première enfance.

Le diagnostic de déficit immunitaire a été affirmé devant les résultats ci-après, vérifiés à plusieurs reprises. En effet, le 20.11.70, on obtenait :

- des traces d'IgA,
- un taux d'IgG de 50 mg/100 ml,
- des traces d'IgM.

b) Thérapeutique utilisée

Depuis cette date, une thérapeutique substitutive par les immunoglobulines a été instaurée : injections intramusculaires de 20 ml tous les quinze jours de Diammaglobulines à 16,5 g/100 ml, jusqu'en mars 1974, soit 3,3 g d'immunoglobulines à chaque injection.

c) Efficacité de la thérapeutique

Le 30.12.1970, il a été obtenu :

- un taux d'IgA égal à 0,
- un taux d'IgG de 180 mg/100 ml,
- des traces d'IgM.

Ce qui représente une élévation d'immunoglobulines G de 130 mg/100 ml après deux injections, donc après un apport de 6,6 g d'immunoglobulines.

Si on considère que le volume plasmatique, pour un poids de 38kg, est d'environ 1900 ml, on a donc une élévation de 2470 mg pour le secteur plasmatique total, soit 37 % de la dose totale injectée, et cela quinze jours après la seconde injection.

Il peut paraître difficile de parler de l'efficacité clinique après seulement deux injections. Mais on constate, dans cette observation, une augmentation importante du taux sérique d'immunoglobulines.

OBSERVATION N° 4

a) Présentation du sujet

Madame GE..., 56 ans, a présenté au cours de ces dernières années des épisodes fréquents d'infection respiratoire et un phlegmon du plancher de la bouche en 1973.

En mars 1976, une affection cutanée (verruës) a fait prescrire une série d'injections d'immunoglobulines polyvalentes par voie intramusculaire. Une réaction d'intolérance au cours de la troisième injection a fait pratiquer, le 27.3.1976, un dosage pondéral des immunoglobulines. Effectué au Centre de Transfusion Sanguine de Saint-Etienne, ce dosage a montré un déficit en IgA et IgG :

- un taux d'IgA de 7 mg/100 ml,
- un taux d'IgG de 820 mg/100 ml,
- un taux d'IgM de 98 mg/100 ml.

b) Thérapeutique utilisée

C'est pourquoi cette malade a reçu, en perfusions, du 12 mai au 17 mai 1976, quatre unités de plasma frais, soit environ 880 à 1000 ml. Ce qui lui a apporté un total de 12 g d'immunoglobulines, si on prend une teneur moyenne de 1200 mg d'immunoglobulines G pour 100 ml de plasma frais.

c) Efficacité de la thérapeutique

Un contrôle des taux d'immunoglobulines, pratiqué le 17.5.1976, a révélé :

- un taux d'IgA de 175 mg/100 ml,
- un taux d'IgG de 1400 mg/100 ml,
- un taux d'IgM de 140 mg/100 ml.

Si on considère que le volume plasmatique théorique est environ, dans le cas présent, 2000ml, on s'aperçoit qu'entre les deux dosages pratiqués au Centre de Transfusion Sanguine, il y a eu une élévation plasmatique de 580 mg/100 ml, c'est-à-dire de 11,6 g sur le volume plasmatique total. Cela représente, quelques heures après la dernière perfusion, 96 % de la dose injectée par voie intra-veineuse.

Bien que les résultats précédents soient connus avec une incertitude importante, due en particulier à la difficile évaluation du volume plasmatique, il apparaît clairement que la voie intra-veineuse permet d'atteindre, immédiatement après l'injection, un taux plasmatique très élevé, donc une correction immédiate du déficit en immunoglobulines circulantes.

OBSERVATION N° 5

a) Présentation du sujet

Il s'agit d'un jeune garçon, P.Y. LE..., né en 1959, et qui a présenté, depuis sa jeune enfance, des infections à répétitions : auriculaires, sinusiennes, pulmonaires.

Le 18.3.1975, un dosage des immunoglobulines a montré :

- un taux d'IgG de 180 mg/100 ml,
- un taux d'IgA égal à 0,
- un taux d'IgM de 15 mg/100 ml.

Le diagnostic d'hypogammaglobulinémie d'expression commune variable a été confirmé dans le service du Professeur GILLY, à l'hôpital Sainte-Eugénie de Saint-Genis-Laval.

b) Thérapeutique utilisée et efficacité de cette thérapeutique

Depuis le 18.3.1975, ce garçon a reçu une perfusion, environ tous les quinze jours, de 12 g d'immunoglobulines. Un contrôle des taux sériques a été fait avant chaque perfusion.

Le taux d'immunoglobulines G est passé alors de 180 mg/100 ml avant la première perfusion, à 660 mg/100 ml quinze jours après la cinquième perfusion. Le tableau ci-après donne les résultats des différents dosages biologiques au cours du traitement, exprimés en mg d'immunoglobulines pour 100 ml de plasma.

	IgA	IgG	IgM
avant la 1ère perfusion du 18.3.75	0	180	15
avant la 2ème perfusion du 28.3.75	0	311	10
avant la 3ème perfusion du 15.4.75	0	363	traces
avant la 4ème perfusion du 22.4.75	0	456	0
avant la 5ème perfusion du 15.5.75	?	?	?
avant la 6ème perfusion du 3.6.75	8	660	10

Le volume plasmatique théorique étant d'environ 2500 ml, nous avons calculé l'augmentation de la quantité d'immunoglobulines G dans le volume plasmatique total :

Dix jours après la 1ère perfusion, on a noté une augmentation de 3,275 g, soit 27 % de la dose injectée lors de la 1ère perfusion.

Moins de trois semaines après la 2ème perfusion, on a noté :

- par rapport au dernier dosage, une augmentation de 1,300 g, soit 10,8 % de la dose injectée lors de la 2ème perfusion ;
- par rapport au dosage initial, une augmentation de 19 % de la dose totale injectée depuis le début du traitement .

Une semaine après la 3ème perfusion, on a noté :

- par rapport au dernier dosage, une augmentation de 2,325 g, soit 19,4 % de la dose injectée lors de la 3ème perfusion ;
- par rapport au dosage initial, une augmentation de 19 % de la dose totale injectée depuis le début du traitement.

Un peu moins de 3 semaines après la 5ème perfusion, soit six semaines après la 4ème perfusion, on a noté :

- par rapport au dernier dosage, une augmentation de 5,100 g, soit 21,2 % de la dose injectée lors des 4ème et 5ème perfusions;

- par rapport au dosage initial, une augmentation de 20 % de la dose totale injectée depuis le début du traitement.

Le mode d'injection utilisé dans ce traitement ne fait pas intervenir de dégradation locale des immunoglobulines. On déduit donc de cette observation que, dix à vingt jours après une injection intra-veineuse d'immunoglobulines, celles-ci se sont réparties hors du secteur plasmatique et ont été "captées" au niveau du secteur tissulaire.

CONCLUSIONS

Ces observations permettent de constater que :

- après des injections intramusculaires d'immunoglobulines, il y a effectivement une faible élévation du taux sérique des IgG. Ceci vient confirmer les résultats de notre étude.

- après des injections intraveineuses d'immunoglobulines, l'élévation du taux sérique est, par contre, immédiate. De plus, dix à vingt jours après une injection intraveineuse, le taux plasmatique ne représente plus qu'un faible pourcentage de la dose injectée.

Cette dernière constatation laisse donc supposer que, quelques jours après une injection intraveineuse d'immunoglobulines, un pourcentage important d'immunoglobulines serait retenu dans le secteur extra-vasculaire de ces sujets hypogammaglobulinémiques, puisqu'il n'y a pas de rétention locale. Cette fraction d'immunoglobulines retenue dans le secteur extra-vasculaire serait plus importante que chez les sujets normaux. Cela confirme nos propres résultats.

— CHAPITRE V —

CONCLUSIONS

Nous avons étudié, chez cinq sujets, le devenir d'une préparation d'immunoglobulines polyvalentes marquées à l'iode 131, après injection par voie intramusculaire.

Il s'agissait de trois sujets sains, d'un sujet présentant un rhumatisme inflammatoire mais dépourvu de déficit en immunoglobulines, et d'un sujet présentant une hypogammaglobulinémie globale modérée.

Nous avons noté, chez tous nos sujets :

- une disparition rapide de la radioactivité au point d'injection, dans les 24 ou 48 heures suivant l'injection,
- une élimination urinaire de la radioactivité sous forme d'iode libre, surtout importante, également, dans les 48 heures suivant l'injection,
- une radioactivité intravasculaire, liée aux immunoglobulines, très basse.

Tous ces résultats peuvent être la conséquence d'une altération importante des molécules d'immunoglobulines par le marquage. Or nous savons que la méthode de Mac Farlane, utilisée pour notre marquage, ne permet qu'une faible incorporation d'iode radioactif par molécule de protéine et n'altère pas, en principe, les propriétés physiques et chimiques de la molécule. C'est pourquoi, pour notre part, nous pensons plus volontiers qu'il s'agit d'une dégradation de l'immunoglobuline au point d'injection, c'est-à-dire d'une dégradation qui ne serait pas due au marquage, mais à une protéolyse locale par enzymes tissulaires. Cette dégradation serait variable avec les sujets.

Il semble donc que les immunoglobulines altérées ou dégradées, après avoir quitté rapidement le lieu d'injection, sont captées par le système des macrophages avant d'être éliminées. Par contre, les immunoglobulines intactes restantes se comportent normalement, comme le pensent également certains auteurs, passant dans le secteur vasculaire avec une "demi-vie" normale, et se retrouvant dans le secteur tissulaire en faible proportion.

Nous avons également noté, chez notre sujet hypogammaglobulinémique, une disparition plus rapide de la radioactivité du point d'injection et une radioactivité retenue dans le secteur extra-vasculaire plus importante que chez les autres sujets.

Ces constatations montrent que les sujets sains, sur le plan

immunité humorale, se comportent différemment du sujet hypogammaglobulinémique. Nous pouvons penser que, chez ce dernier, les immunoglobulines vont se fixer au niveau du secteur tissulaire.

Ce que l'on observe en clinique vient confirmer nos hypothèses.

Il est sûr que les immunoglobulines injectées par voie intramusculaire, en thérapeutique substitutive, sont une substance "froide" qui n'a subi aucune dénaturation par un quelconque marquage. Le faible taux plasmatique, noté chez des sujets hypogammaglobulinémiques en cours de traitement, peut donc s'expliquer :

- par la "captation" des immunoglobulines au niveau du secteur tissulaire, ou bien
- par la dégradation locale de ces immunoglobulines au point d'injection.

Il sera donc intéressant de poursuivre cette étude chez d'autres sujets sains pour confirmer notre hypothèse de dégradation locale des immunoglobulines, et chez d'autres sujets hypogammaglobulinémiques pour confirmer une différence d'utilisation et de répartition de ces immunoglobulines dans l'organisme.

— ANNEXE —

METHODE DES MOINDRES CARRES

Le principe de la méthode est le suivant : étant donné p points (x_i, y_i) dans un repère cartésien orthonormé, il existe une droite et une seule pour laquelle la somme des carrés des écarts est minimum. Cette droite passe par le point moyen $m(\bar{x}, \bar{y})$ et a pour pente :

$$a = \frac{p \cdot S(x \cdot y) - S(x) \cdot S(y)}{p \cdot S(x^2) - (S(x))^2}$$

où $S(x)$ représente la somme des p nombres $x_i, \dots$ et où $\bar{x}$ représente la moyenne des p nombres x_i , $\bar{y}$ la moyenne des p nombres y_i .

Les calculs ci-dessous correspondent à l'ajustement d'une droite aux résultats P (exprimés en fonction du temps) qui figurent dans le tableau IV.

La figure 4 bis illustre l'ajustement linéaire obtenu par la présente méthode.

Nos résultats sont représentés par des points de coordonnées t et P dans le repère semi-logarithmique choisi. L'échelle arithmétique utilisée sur l'axe des abscisses a pour module k ; l'échelle logarithmique utilisée sur l'axe des ordonnées a pour module k' .

Ces mêmes points ont pour coordonnées x et y dans un repère cartésien orthonormé où l'unité de longueur choisie est le centimètre.

Nous avons les relations :

$$\begin{aligned} x &= k t \\ \text{et } y &= k' \log P \end{aligned}$$

Pour la figure 4 bis, $k = 1$ et $k' = 8$ mais les calculs qui suivent ne tiennent pas compte de ces valeurs, montrant bien ainsi que la loi exponentielle trouvée par la suite ne dépend pas des modules choisis pour les échelles du repère semi-logarithmique.

Pour être plus précis, les calculs ont été effectués à partir de N qui a été effectivement mesuré (N désignant le nombre de coups correspondant à la radioactivité de 2 ml de plasma comptée le jour t) ; et non à partir de P (qui a été calculé à partir de N).

Le nombre de coups correspondant à la radioactivité totale injectée au jour 0 étant N_t et V désignant le volume plasmatique total du sujet (V supposé constant tout au long de l'étude), nous pouvons écrire :

$$P = \frac{N \cdot V \cdot 100}{2 N_t} \quad , \quad \text{d'où nous déduisons :}$$

$$\log P = \log N + \log \frac{50 V}{N_t}$$

$$\begin{array}{l} \text{Donc finalement} \\ \left(\begin{array}{l} x = k t \\ \text{et} \\ y = k' \log N + k' C \end{array} \right. \end{array}$$

avec $C = -1,67431$ dans le cadre de l'étude présente.

Nous pouvons alors écrire :

$$\begin{aligned} S(x) &= k S(t) \\ S(y) &= k' S(\log N) + k' p C \\ S(x.y) &= k k' S(t \log N) + k k' C S(t) \\ S(x^2) &= k^2 S(t^2) \end{aligned}$$

Donc la droite de l'ajustement a pour pente :

$$a = \frac{p \cdot S(t \log N) - S(t) \cdot S(\log N)}{p \cdot S(t^2) - (S(t))^2} \cdot \frac{k'}{k}$$

La figure 4 bis nous montre que l'ajustement est motivé à partir de $t = 6$, mais ne l'est pas à partir de $t = 5$.

t	N	log N	t ²	t log N
6	391	2,59217	36	15,55302
8	340	2,53147	64	20,25176
10	356	2,55145	100	25,51450
11	303	2,48144	121	27,29584
12	307	2,48713	144	29,84556
13	289	2,46089	169	31,99157
16	307	2,48713	256	39,79408
21	240	2,38021	441	49,98441
97		19,97189	1331	240,23074

$$\text{donc } a = -0,01164 \frac{k'}{k}$$

La droite cherchée, d'équation $y = ax + b$ passe par $m(\bar{x}, \bar{y})$, donc

$$b = \bar{y} - a \bar{x} = 0,96331 k'$$

L'équation de la droite "des moindres carrés" est donc :

$$y = -0,01164 \frac{k'}{k} x + 0,96331 k'$$

ce qui traduit que :

$$\log P = -0,01164 t + 0,96331$$

c'est-à-dire :

$$\ln P = 2,3026 \log P$$

d'où l'on déduit :

$$P = 9,190 e^{-0,0268 t}$$

Pour $t = 0$, $P = 9,19 = P_0$

On peut donc conclure que $P = \frac{P_0}{2}$ pour $t = \frac{\ln 2}{0,0268} = \underline{25,8 \text{ jours}}$

L'ajustement linéaire précédent a été fait pour t supérieur ou égal à 6. A titre indicatif, si l'on avait tenu compte de la valeur $t = 5$ dans tous les calculs précédents, cela nous aurait conduit à la loi :

$$P = 9,64 e^{-0,030 t}$$

Pour $t = 0$, $P = 9,64 = P'_0$

et l'on aurait obtenu alors $P = \frac{P'_0}{2}$ pour $t = 23 \text{ jours}$.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié, chez 5 sujets, le devenir d'une préparation d'immunoglobulines polyvalentes marquées à l'iode 131, après injection par voie intramusculaire. Il s'agissait de 3 sujets sains, d'un sujet présentant un rhumatisme inflammatoire mais dépourvu de déficit en immunoglobulines, et d'un sujet présentant une hypogammaglobulinémie globale modérée.

Nous avons noté, chez tous nos sujets :

- une disparition rapide de la radioactivité au point d'injection, dans les 24 ou 48 heures suivant l'injection,
- une élimination urinaire de la radioactivité sous forme d'iode libre, surtout importante également dans les 48 heures suivant l'injection,
- une radioactivité intravasculaire liée aux immunoglobulines très basse.

Tous ces résultats peuvent être la conséquence d'une altération importante des molécules d'immunoglobulines par le marquage. Or, nous savons que la méthode de Mac Farlane, utilisée pour notre marquage, ne permet qu'une faible incorporation d'iode radioactif par molécule de protéine et n'altère pas, en principe, les propriétés physiques et chimiques de la molécule. C'est pourquoi, pour notre part, nous pensons plus volontiers qu'il s'agit d'une dégradation de l'immunoglobuline au point d'injection, c'est-à-dire d'une dégradation qui ne serait pas due au marquage, mais à une protéolyse locale par enzymes tissulaires. Cette dégradation serait variable avec les sujets.

Il semble donc que les immunoglobulines altérées ou dégradées, après avoir quitté rapidement le lieu d'injection, sont captées par le système des macrophages avant d'être éliminées. Par contre, les immunoglobulines intactes restantes se comportent normalement comme le pensent également certains auteurs, passant dans le secteur vasculaire avec une demi-vie normale, mais de retrouvant dans le secteur tissulaire en faible proportion.

Nous avons également noté, chez notre sujet hypogammaglobulinémique, une disparition plus rapide de la radioactivité du point d'injection et une radioactivité retenue dans le secteur extravasculaire plus importante que chez les autres sujets.

Ces constatations montrent que les sujets sains sur le plan immunité humorale, se comportent différemment du sujet hypogammaglobulinémique. Nous pouvons penser que, chez ce dernier, les immunoglobulines vont se fixer au niveau du secteur tissulaire. Ce que l'on observe en clinique vient confirmer nos hypothèses. Il est sûr que les immunoglobulines injectées par voie intramusculaire, en thérapeutique substitutive, sont une substance "froide" qui n'a subi aucune dénaturation par un quelconque marquage. Le faible taux plasmatique, noté chez des sujets hypogammaglobulinémiques en cours de traitement peut donc s'expliquer par la "captation" des immunoglobulines au niveau du secteur tissulaire, ou bien par la dégradation locale de ces immunoglobulines au point d'injection.

Il sera donc intéressant de poursuivre cette étude chez d'autres sujets sains pour confirmer notre hypothèse de dégradation locale des immunoglobulines et chez d'autres sujets hypogammaglobulinémiques, pour confirmer une différence d'utilisation et de répartition de ces immunoglobulines dans l'organisme.

Vu le Directeur de l'UER Sud-Ouest
Professeur J.M. ROBERT

Le Président de la Thèse
Professeur L. REVOL

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 18 juin 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Professeur D. GERMAIN

— BIBLIOGRAPHIE —

1. AHLINDER S., BIRKE G., NORBERG R., OLHAGEN B., PLANTIN L.O. and REIZENSTEIN P.
The normal metabolism of gamma G globulin.
Acta med. scand., 1968, 184, 25.

2. AMER J., OTT E., IBBOTT F.A., O'BRIEN D. and KEMPE CH.
The effect of monthly, gammaglobulin administration on morbidity and mortality, from infection in premature infant during the first year of live.
Pediatrics, 1963, 32, 4.

3. ANDERSEN S.B.
Metabolism of human gammaglobulin (gamma 7 S globulin).
Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1964.

4. ANDERSEN S.B.
Body masses and metabolic rates of gammaglobulins. In :
"Compartments, pools and spaces in medical physiology".
U.S. Atomic Energy comm. Oakridge, Tennessee, USA 1967.

5. ARDAILLOU N. et NAJEAN Y.
Utilisation des techniques isotopiques en hématologie :
mesure du volume sanguin, Editions J.B. Baillière et Fils,
p. 99-111.

6. ARNAUD Ph., BERTHOUX F.C.
Etude métabolique chez l'homme par les traceurs protéiques radioactifs. Procédés de marquages des protéines plasmatiques. Interprétation des résultats.
Journées d'hématologie isotopique, 17 et 18 avril 1974.

7. BARANDUN S., KISTLER P., JEUNET F., ISLIKER H.
Intravenous administration of human gammaglobulin.
Vox sang., 1962, 7, 157-174.

8. BARANDUN S., RIVA G. and SPENGLER G.A.
Immunologic deficiency diagnosis, forms and current treatment in immunologic deficiency diseases in man.
Birth defects, 1968, 4, 40-52, Edit. The National Foundation, March of Dimes New-York.

9. BARANDUN S. und MORELL A.
Struktur und funktion der immunglobuline.
Cours de perfectionnement en pédiatrie par le praticien.
Praxis, 1972, vol. 35, p. 13-23 (Karger, Basel).
10. BERSON S.A., YALOW R.S.
Radiochemical and radiobiological alterations of ^{131}I labelled protein in solution.
1957, Ann. N.Y., Acad. Sci., 70, 56-68.
11. BERTHOUX F.C.
Le marquage des protéines par le radio-iode.
Pathologie et Biologie, 1973, 21, n° 1, 83-97.
12. BERTHOUX F.C.
Etude de la distribution et de l'élimination des globulines anti-lymphocytaires chez l'homme par la méthode des traceurs nucléaires: critères, fréquence et conséquences de l'immunisation en transplantation rénale.
Thèse Méd. LYON, n° 146, 1971.
13. BIRKE G., LILJEDAHN S.O., OLHAGEN B., PLANTIN L.O. and AHLINDER S.
Catabolism and distribution of gammaglobulin.
Acta med. scand., 1963, 173, 589.
14. BLATRIX Ch., BOSQUET P., AUDRAN R. et STEINBUCH M.
Préparation spéciale de gamma-globulines injectables par voie intra-veineuse.
Presse méd., 1969, 77, 159.
- 14'. BLATRIX C., ISRAËL J., REINERT Ph., GRISCELLI C., STEINBUCH M.
Utilisation d'une nouvelle préparation d'immunoglobulines enrichie en IgA et en IgM (IgGAM).
Nouvelle Presse Médicale, 1976, 5, 18, 1193-1195.
15. BOCCI V.
Efficient labelling of serum proteins with ^{131}I using Chloramine T.
Int. J. appl. Radiat., 1964, 15, 449-456.
16. BRUTON O.C.
Agammaglobulinemia.
Pediatrics, 1952, 9, 722.
17. CENTRE INTERNAT. DE L'ENFANCE
Les gammaglobulines et la médecine des enfants.
1 vol., 298 p., Paris 1955, Masson et Cie Edit.
18. CHAPLIN H., MOLLISON P.L.
Correction for plasma trapped in the red cell column of the hematocrit.
Blood, 1952, 7, 1227.

- 18'. COHN E., GURD F.R.N., SURGENOR D.M. and Coll.
A system for the separation of the components of human blood.
J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 548.
19. CREYSSEL R. et ARNAUD Ph.
Structure et métabolisme des immunoglobulines.
Revue de médecine, 1973, n° 22, 1419-1436.
20. DONATO L., MATTEWS C.M.E., NOSSLIN B., SEGRE B., VITEK F.
Round Table on applications of tracer theory to protein turnover studies.
J. Nucl. Biol. Med., 1966, 10, 3-30.
21. ELLIOT F., ELLIS M.D. and CHRISTOPHER S.
Adverse reactions following administration of human gamma-globulin.
J. Allergy, January 1969, 45-54.
22. FREEMAN T.
Gammaglobulin metabolism in normal humans and in patients.
Series Hemat., 1965, 4, 76-86.
23. FREI P.C. et CRUCHAUD S.
Recherche sur la fixation de la gammaglobuline humaine normale aux tissus.
Helv. physiol. Pharmacol., 1962, acta 20 : C 53.
24. FREYCON F.
Traitement substitutif des déficits immunitaires par les immunoglobulines.
Revue de médecine, 1973, n° 22, 1465-1467.
25. FUDENBERG H., GOOD R.A., GOODMAN H.C., HITZIG W., KUNKEL H.G., ROITT I.M., ROSEN F.S., ROWE D.S., SELIGMANN M., SOOTHILL J.R.
Primary immunodeficiency report of a World Health Organization Committee.
Pediatrics, 1971, 45, 927-946.
26. GILLY R.
Les insuffisances en gammaglobulines. Leur rôle dans les infections du premier âge.
Thèse Méd. LYON, 1955, Edit. Imprimerie des Beaux-Arts, Lyon.
27. GITLIN D., GROSS A.M., JANEWAY C.A.
The gammaglobulins and their clinical significance.
J. Chemistry, immunology and metabolism.
New-Engl. J. Med., 1959, 260, 20.
28. GLAZER J. and WYSS-SOUFFRONT W.A.
Alleged anaphylactic reactions to human gammaglobulin.
Pediatr., 1961, 28, 367.

29. GOOD R.A., ZAK S.J., CONDIE R.M., BRIDGES R.A.
Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia.
Pediatric clinics of North America, 1960, 7, 397-433.
30. GRABAR P. et WILLIAMS C.A.
Méthode immunoélectrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques.
Biochim. biophys., 1953, acta 17 : 67.
31. GREENWOOD F.C., HUNTER W.M., GLOVER J.S.
The preparation of I. Labelled human growth hormone of high specific radioactivity.
Biochem. J., 1963, 89, 114.
32. GROSS A.M., GITLIN D., JANEWAY C.A.
The gammaglobulins and their clinical significance (concluded)
IV. Therapeutic uses of gammaglobulins.
New-Engl. J. Med., 1959, 260, 170.
33. HAGEGE M.
Initiation à la statistique.
OCDL, 65 rue Claude-Bernard, Paris, Ve.
34. HENNEY C.S. and ELLIS E.F.
Antibody production to aggregated human gamma-G-globulin in hypogamma globulinemia.
The New-Engl. J. Med., 1968, 278, 1144-1146.
35. HOPPER J.J., WENNESLAND R., YAMOUCI H., BRADLEY B., BERNAILLE C.
Le volume sanguin en clinique médicale.
Rev. fr. clin. biol., 1963, 8, 474.
36. HUGUES W.L.
The chemical requirements of a satisfactory label for proteins, in "labelled proteins in tracer studies".
Euratom Edit., Bruxelles, 1966, p. 3.
37. HUGUES W.L.
The chemistry of iodination.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 70, 3-18.
38. ISHIZAKA K. and ISHIZAKA T.
Physico-chemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with one immunoglobulin other than gamma A or gamma G globulin.
J. Allergy, 1966, 37, 169.
39. JAGER B.V.
Intravenous administration of modified gammaglobulin.
Arch. Intern. Med., 1967, 119, 60.

40. JANEWAY C.A.
The plasma proteins : their functions and clinical uses.
Pediat., 1948, 2, 489.
41. JANEWAY Ch. A. and GITLIN D.
The gammaglobulins. Adv.
Pediat., 1957, 9, 65.
42. JANEWAY C.A., ROSEN F.S.
The gammaglobulins : IV. Therapeutic uses of gamma-globulins.
New-Engl. J. Med., 1966, 275, 826-831.
43. JANEWAY C.A., ROSEN F.S., MERLER E. and ALPER C.A.
The gamma-globulins.
Boston : Little, Brown, 1967.
44. JANEWAY C.A., MERLER E., ROSEN F.S., SALMON S. and CRAIN J.D.
Intravenous gammaglobulins. Metabolism of gammaglobulin fragments in normal and agammaglobulinemic persons.
New-Engl. J. Med., 1968, 278, 919-923.
45. JOHANSSON S.G.O. and BENNICH H.
A new class of immunoglobulin in human serum.
Immunology, 1968, 14, 265-272.
46. JOUVENCEAUX A.
Prévention de l'immunisation anti-Rh.
Revue française de Transfusion, 1971, t. XIV, n° 1.
47. KAMME C., CÖSTER C., HAGELQUIST E., KALEN N., LINDHOLM H. and GRUBB R.
Side effects of treatment of hypogammaglobulinemia with gamma-globulin.
Acta Medica Scandinavica, 1966, vol. 179, fasc. 6.
48. KLEINMAN Paul K. and WEKSLER Marc E.
Repeated reactions following intramuscular injection of gamma-globulin.
The Journal of Pediatrics, november 1973, vol. 83, number 5.
49. KOBLET H., BARANDUN S. and DIGGELMANN H.
Turnover of standard-gammaglobulin, pH 4 gammaglobulin and pepsin-desaggregated gammaglobulin and clinical implications.
Vox Sang., 1967, vol. 13, n° 1, 93-102.
50. LANG J.M., OBERLING Fr., BIDET R., ZORN J.J., HAUPTMANN G., NORTH M.L., MALGRAS J. et WAITZ R.
Etude de la survie in vivo d'une préparation de gamma-globulines injectables par voie intra-veineuse, et marquée par l'iode radioactif.
Revue française de la transfusion, 1972, T. XV, n° 4, 363-367.

51. LAPLANE R.
Possibilités et limites thérapeutiques dans les déficits congénitaux en immunoglobulines.
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1967, 405-409.
Editions médicales, Flammarion, Paris.
52. MAC FARLANE A.S.
The behaviour of ^{131}I labelled plasma proteins in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 70, 19-25.
53. MAC FARLANE A.S.
Efficient trace labelling of proteins with iodine.
Nature (Lond.), 1958, 182, 53.
54. MAC FARLANE A.S.
Catabolism of plasma proteins.
Lancet, 1963, 1, 131-132.
55. MAC FARLANE A.S.
The preparation of ^{131}I and ^{125}I labelled plasma proteins, in :
"radioisotopes techniques in the study of protein metabolism".
Discussion, 1965, pp. 9-28, Intern. Atomic Energy Agency Vienna.
56. MAC FARLANE A.S., KOJ A.
Short term measurement of catabolic rates using iodine-labelled plasma proteins.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1903-1911.
57. MALPUECH G., RAYNAUD E.J., GAULME J. et ESPINASSE G.
Traitement des déficits immunitaires par injection intraveineuse de gammaglobulines humaines.
Pédiatrie, 1971, 26, 733-740.
58. MARTIN DU PAN R. et SCHEIDEGGER J.J., WENGER P., KOECHLI B., ROUX J. et RABINOWITZ J.
Le passage transplacentaire de la gammaglobuline G chez la femme.
Etude néonatale, 1958, 7, 71.
59. MARTIN DU PAN R., WENGER P., KOECHLI B., SCHEIDEGGER J.J. et ROUX J.
Etude du passage de la gammaglobuline marquée à travers le placenta humain.
Clinica Chimica Acta, 1959, 4, 110.
60. MARTIN DU PAN R., SCHEIDEGGER J.J., WENGER P., KOECHLI B., ROUX J.
Das verhalten der intramuskulär, intravenös und per os verabreichten gammaglobuline.
Blut., 1959, 5, 104-114.
61. MATTHEWS C.M.E.
The theory of tracers experiments with ^{131}I - labelled plasma proteins.
Phys. Med. Biol., 1957, 2, 36-53.

62. MATTHEWS C.M.E.
Radioisotope techniques in the study of proteins metabolism. In :
"Int. At. Energy Techn. Rep. ser.", 1965, n° 45, 105-118.
63. MERLER E. and ROSEN F.S., SALMON S., CRAIN J.D. and JANEWAY C.A.
Studies with intravenous gammaglobulin.
Vox Sang., 1967, 13, 102.
64. MOLLISON P.L.
Blood transfusion in clinical medicine.
Blackwell Edit., Oxford, 1961.
65. MORETTI J.
Catabolisme des protéines marquées par $1'I^{131}$.
Etude critique des méthodes de calcul.
Bull. soc. chim. biol., 1967, 49, 99.
66. MORRISON M. et HULTQUIST D.E.
Marquage par la lactoxydase.
Biol. chem., 1963, 238, 2847.
67. MORRISON M., BAYSE G.S. and WEBSTER
Immunochemistry, 1971, 8, 289.
68. NADLER S.B., HIDALGO J.U., BLOCH T.
Surgery St-Louis, 51, 224.
69. NAJEAN Y.
Utilisation des techniques isotopiques en hématologie : mesure
de la durée de vie des protéines.
Editions J.B. Baillière et Fils, p. 303 à 316.
70. NEZELOF C.
Classification des maladies immunodéficientes.
Arch. franç. Pédiat., 1968, 25, 781-825.
71. NOSSLIN B.
Analysis of disappearance time curves after single injection of
labelled proteins, pp. 113-128.
In "Protein Turnover", Wolsthenholme G.E.W. and O'Connor M.
Editors.
Excerpta Medica Elsevier, Holland, Amsterdam, 1973.
72. RICHERSON H. and SEEBOHM P.
Anaphylactoid reaction to human gamma-globulin.
Arch. Intern. Med., 1966, 117, 568.
73. ROSA U.
A method for protein labelling with radioiodine.
Nuklearmedizin, 1966, 5, 66-67.

74. ROSEN F.S. and JANEWAY C.A.
The gamma-globulins. III. The antibody deficiency syndrome.
New Engl. J. Med., 1966, 275, 769.
75. ROSENBERG D., FRANÇOIS R.
Thérapeutique des carences en immunoglobulines.
Med. infant., 1967, 74, 575-580.
76. ROSENBERG D., TRIAU R., MONNET P. et LONGIN B.
Les gamma-globulines intraveineuses en thérapeutique.
Pédiatrie, 1971, 26, 723-732.
- 76'. ROWE D.S. and FAHEY
A new class of human immunoglobulins.
J. exp. Med., 1965, 121, 171.
77. SELIGMANN M., AMIEL J.L., BERNARD J., DREYFUS B., PEQUIGNOT M.
Les états de déficit immunitaire.
Presse Méd., 1966, 74, 1729-1731.
78. SELIGMANN M. et WELSGERBER Ch.
Perspectives thérapeutiques dans les déficits immunitaires primitifs graves.
La Presse médicale, 1970, 78, 357.
79. SIMONS M.J., SCHUMACHER M.J. and FOWLER R.
Aust. Pediat. J., 1968, 4, 127.
80. SMITH G.N.
Uptake of IgG after intramuscular and sub-cutaneous injection.
Lancet, 1972, 1208-1212.
81. STEIHM E.R., VAERMAN J.P., FUNDENBERG H.H.
Immune globulin survival studies following transfusion.
American pediatric society, May 1965, Abs.
82. STEIHM E.R., VAERMAN J.P., FUNDENBERG H.H.
Plasma infusions in immunologic deficiency states : metabolic and therapeutic studies.
Blood, 1966, 28, 918-937.
83. STEINBUCH N., AUDRAN R., AMOUCH P., BLATRIX Ch.
Préparation des gammaglobulines pour injections intra-veineuses.
Actes du VIème Congrès national de Transfusion sanguine, Tours, 22-26 juin 1966, 79-85.
84. STEINBUCH M., BLATRIX Ch., DORMONT J., SOULIER S.P.
Les gammaglobulines plasmatiques humaines injectables par voie intra-veineuse.
Presse méd., 1969, 77, 635-637.

85. SUMMARY

Report of a medical research council Working Party.
Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom.
Lancet, 1969, 1, 163-168.

86. SVEDBERG T. and PEDERSEN K.O.

The ultracentrifuge.
(Clarendon Press, Oxford, 1940).

87. TISELIUS A.

I. Electrophoresis of serum globulin. II. Electrophoretic analysis of normal and immune sera.
Biochem. J., 1937, 31, 1464.

88. TISELIUS A. and KABAT E.A.

An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.
J. exp. Med., 1939, 69, 119.

89. THORELL J., JOHANSSON B.G.

Biochimica, biophysica Acta, 1971, 251, 363-369.

90. VERGER P., BENHEGEAT J., MESNIER F., BALLAN M., CHATEAUNEUF P., ROUGEOT J., MIAGASSON F., GUILLARD J.M. et PALASSET J.

Cinq cas d'agammaglobulinémie congénitale chez l'enfant, recueillis dans trois familles.
J. méd. Bordeaux, 1965, 11, 1829.

91. VERGER P., GUILLARD J.M., MINGASSON F., BOISSEAU M. et BENTEGEAT

Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'agammaglobulinémie congénitale (maladie de Bruton) dans l'enfance.
Bordeaux méd., 1971, 11, 3127-3150.

92. WALDMANN T.A. and SCHWAB P.J.

IgG (7 S gammaglobulin) metabolism in hypogammaglobulinemia : studies in patients with defective gamma-globulin synthesis, gastro-intestinal protein loss or both.
J. clin. Investigation, 1965, 44, 1523.

93. WALDMANN T.A., STROBER W.

Metabolism of immunoglobulins.
Progress Allergy, 1969, 13, 1-110.

94. WELLS J.V. and PENNY R.

Survival studies on a commercial preparation of intra-venous human gamma-globulin labelled with ^{131}I .
Aus. Ann. med., 1969, 18, 271.

95. WELLS J.V. and FUDENBERG H.H.

Metabolism of radio-iodinated IgG in patients with abnormal serum IgG levels : I. hypergamma-globulinemia, II : hypo-

gamma-globulinemia.

Clin. exp. immuno., 1971, 9, 761-783.

96. WINTROBE M.M.

Clinical haematology.

Lea et Febiger, Edit., Philadelphia, 1966.



